

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939
—

THÈSE

N°
—

1325

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Raoul GUICHARD

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 13 Juin 1914, à SAINT-DOMINEUC (Ile-et-Vilaine)

Essai d'Introduction
à l'Etude Pharmacodynamique
des Saponines

Président : M. BAUDOUIN, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

1232

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Raoul GUICHARD

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 13 Juin 1914, à SAINT-DOMINEUC (Ile-et-Vilaine)

Essai d'Introduction
à l'Etude Pharmacodynamique
des Saponines

Président : M. BAUDOUIN, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

Doyen TIFFENEAU.

I. — Professeurs

Anatomie.	MM.
Physiologie.	ROUVIERE.
Physique médicale.	Léon BINET.
Chimie médicale.	STROHL.
Bactériologie.	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	Robert DEBRE.
Pathologie médicale et générale.	BRUMPT.
Pathologie médicale.	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale.	ABRAMI.
Anatomie pathologique.	MONDOR.
Histologie.	LEROUX.
Pharmacologie et matière médicale.	CHAMPY.
Thérapeutique.	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
	LAIGNEL.
	LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale.	CARNOT.
	Marcel LABBE.
	CLERC.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
	GOSSET.
Clinique chirurgicale.	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.	TERRIEN.
Clinique urologique.	CHEVASSU.
	LEVY-SOLAL.
Clinique d'accouchements.	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de neuro-chirurgie.	Clovis VINCENT.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Assistance médico-sociale.	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

Professeurs sans chaire.



II. — Agrégés en exercice

MM.	MM.
AMELINE	DE GAUDART
BARIETY	D'ALLAINES ..
BERNARD Henri	GAYET
BERNARD Et.	DE GENNES
BESANÇON (J.)	GIROUD
BOULIN	HAGUENAU
BULLIARD	HALPHEN
CATHALA	HUGUENIN
COSTE	JOANNON
CHEVALLIER ..	LACOMME
DOGNON	LANTUEJOUL ..
FUNCK	LAROCHE Guy.
FEY	LAVIER
GAILLARD	LELONG
GASTINEL	
	Pathologie chirurgicale.
	Physiologie.
	Pathologie médicale.
	Histologie.
	Pathologie médicale.
	Oto-rhino-laryngologie.
	Anatomie pathologique.
	Hygiène.
	Obstétrique.
	Obstétrique.
	Pathologie médicale.
	Parasitologie.
	Pathologie médicale

MM.
LEMAIRE Pathologie expérimentale
LEVEUF Pathologie chirurgicale.
LEVY (M^{re} J.).. Pharmacologie.
LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie
MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
MOLLARET Pathologie médicale.
MOREAU Pathologie médicale.
MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN Pathologie médicale.

MM.
PETIT.
DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
PIEDELIEVRE. Médecine légale.
PORTES Obstétrique.
RENARD Ophtalmologie.
RICHET Physiologie.
SENEQUE Pathologie chirurgicale.
TURPIN Pathologie médicale.
VIGNES Obstétrique.
WILMOTH Pathologie chirurgicale

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.
ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
BUSQUET Pharmacologie.
CHAILLEY-
BERT Physiologie.
HEITZ-BOYER .. Pathologie chirurgicale.

MM.
LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale.
NEVEU-
LEMAIRE. Parasitologie.
LE LORIER Obstétrique.
SCHWARTZ Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.
ALAJOUANINE. }
AUBERTIN } Clinique médicale.
BRULE }
CHABROL }
DONZELOT }
DUVOIR }
LIAN }
PASTEUR-VAL-
LERY-RADOT. }
SEZARY }

MM.
BASSET }
BROCQ } Clinique chirurgicale
CADENAT }
GATELIER }
MOURE }
QUENU }
VELTER }
ECALLE } Clinique obstétricale
METZGER }

V. — Chargés de cours

MM.
CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique
LEDoux-LEBARD Radiologie clinique.
RUPPE Stomatologie.
WEILL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552425_0053

A MON PERE ET A MA MERE

Faible témoignage de ma profonde affection et de ma vive reconnaissance.

A MA GRAND'MERE

A MON FRERE

A MES PARENTS, A MES AMIS

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUDOUIN

*Professeur de Pathologie générale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôtel-Dieu
Membre de l'Académie de Médecine*

En respectueux hommage pour
l'honneur qu'il m'a fait en accep-
tant la présidence de cette thèse.

A MON AMI

LE DOCTEUR GASTON DASTUGUE

*Docteur en Médecine et en Pharmacie
Docteur ès Sciences
Lauréat de la Faculté et de l'Académie de Médecine
Professeur Suppléant de Physiologie
à l'Ecole de Médecine
Pharmacien en Chef des Hôpitaux de Clermont-Ferrand*

Qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse et procuré la documen-
tation et les directives nécessaires
à son élaboration.

Témoignage d'affectueuse recon-
naissance.

A MES MAÎTRES D'EXTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR LABBE (*In memoriam*)

MONSIEUR LE DOCTEUR J. LEVEUF

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien de l'Hôpital Bretonneau

En hommage de mon respect et
de ma profonde reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BENARD

Professeur de Pathologie Expérimentale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôtel-Dieu

Témoignage de vive gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BOULIN

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

Hommage respectueux.

MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUET

Médecin de l'Hôpital Ambroise-Paré

En remerciement de la sollici-
tude qu'il n'a cessé de me témoi-
gner pendant mon séjour dans son
service.

MONSIEUR LE DOCTEUR AZERAD

Médecin des Hôpitaux de Paris

En témoignage de gratitude pour
l'intérêt bienveillant qu'il m'a tou-
jours manifesté.

A MES MAÎTRES DE STAGE

Essai d'introduction à l'étude pharmacodynamique des saponines

INTRODUCTION

Les saponines ou saponides sont des hectérosides très répandues chez les végétaux et d'activité physiologique encore mal connue, bien que très grande, notamment en ce qui concerne leur tensio-activité qui leur confère un pouvoir dispersif considérable, leur propriété de se combiner aux stérols et leur action marquée sur les phénomènes de perméabilité cellulaire.

Aussi a-t-il paru à notre ami, M. le Docteur Dastugue, Professeur suppléant de physiologie à l'Ecole de Médecine de Clermont, Docteur ès-sciences, qu'il y aurait intérêt à entreprendre une revue générale des principales notions que l'on possède à l'heure actuelle sur des substances vraisemblablement destinées à jouer, un jour, un rôle important en thérapeutique. Notre travail repose essentiellement sur les trois bases suivantes : la monographie en langue allemande, de Kofler (*Die Saponine*, Wien, 1927) ; les renseignements, à vrai dire, assez épars parus depuis dans la littérature biologique et pharmacologique ;

les recherches poursuivies ces dernières années au Laboratoire de Physiologie de Clermont, sur les saponines de Saponaire, de Gaïac et de Dumoria.

Nous ne saurions terminer cette introduction sans remercier M. le Docteur Dastugue pour nous avoir permis avec tant d'obligeance de puiser dans sa documentation personnelle.

ETUDE PHYSIQUE DES SAPONINES

Les saponines sont des substances généralement amorphes, rarement cristallisées (prisuline, hédérine, digitonine, dioscorine, etc...) possédant une saveur amère et des propriétés sternutatoires très marquées. Elles sont inodores.

I. — Solubilité.

Presque toutes les saponines sont dispersibles dans l'eau : quelques-unes y sont difficilement solubles ou même insolubles. Ces solutions moussent par agitation. Elles sont neutres ou acides. Lorsqu'elle existe, cette acidité est faible; elle peut être dosée directement en présence de tournesol ou de rouge-Congo.

Les solutions aqueuses ne précipitent pas par l'eau de chaux. L'eau de baryte donne, avec les solutions concentrées, un précipité blanc, soluble dans un excès de réactif.

Les solutions aqueuses précipitent par les acétates de plomb basique et neutre si elles proviennent de saponines acides; par l'acétate basique seul, si elles proviennent de saponines neutres.

Les saponines sont habituellement solubles dans l'alcool absolu bouillant (méthylique et éthylique). Elles précipitent au refroidissement.

Solubles dans l'alcool dilué, dans le phénol, elles sont pratiquement insolubles dans l'éther sulfurique, l'éther de pétrole, le chloroforme, le benzène et le sulfure de carbone. Elles sont solubles à froid dans No^3H . A chaud, celui-ci les décompose en une résine jaunâtre, en acides mucique et oxalique.

Les saponines sont solubles dans une solution faible de potasse.

L'acide picrique, le chlorure mercurique, le groupe des réactifs alcaloïdiques ne donnent pas de précipitation.

Le noir animal les enlève de leurs solutions, mais les cède à l'alcool bouillant.

La plupart des saponines sont très hygroscopiques, certaines d'entre elles se liquéfiant par exposition de quelques minutes à l'air ambiant (saponine de marron d'Inde).

Les saponines sont solubles dans le suc cellulaire des plantes vivantes. Après la mort du végétal, elles se déposent sous forme amorphe et sont très visibles dans les plantes desséchées.

II. — Dialyse.

Les solutions aqueuses de saponines sont colloïdiales, elles ne sont pas dialysables ou dialysent très difficilement.

Leur dialyse s'effectue au moyen de sacs en parchemin. On en mesure la vitesse pour une concentration donnée. Le contrôle s'effectue par la méthode hémolytique.

C'est ainsi que la solution de digitonine dialyse après six heures dans les proportions de 1 % environ. Pour réaliser ce même pourcentage, l'acide primulique exige vingt-quatre heures de contact. Par contre, après huit jours, la sénégine et la gypsophile-saponine n'ont pas encore atteint ce pourcentage (Kofler et Volkenberg, 1925).

L'électrodialyse des solutions aqueuses est très souvent utilisée pour la recherche ou la purification des saponines.

L'activité des solutions de saponines sur la lumière polarisée est variable : souvent considérable, elle est plus rarement nulle.

Les solutions aqueuses de saponine présentent la particularité de mousser fortement par agitation.

Cette propriété sert au dosage des saponines par recherche de l'indice mousse. Nous aurons l'occasion d'y revenir.

L'addition de saponines à un grand nombre de substances insolubles dans l'eau et solubles dans l'alcool permet à ces substances dissoutes dans l'alcool de se disperser fortement dans l'eau en y formant des émulsions très stables (*pouvoir émulsif*). C'est le cas des résines, des huiles, du camphre, etc...

III. — Pouvoir tensio-actif des saponines.

Lorsque plusieurs systèmes à l'état liquide, solide ou gazeux où, comme on dit, plusieurs phases sont en contact l'une de l'autre, les surfaces qui les séparent (interfaces) jouissent de propriétés énergétiques très particulières, dont les conséquences physiques, chimiques et physiologiques sont importantes (Dognon).

Tout d'abord, au niveau des interfaces, chaque phase offre une cohésion moléculaire spéciale qui détermine sa tension superficielle. La tension superficielle de l'eau est d'environ 75 dynes-centimètres.

La solution de saponine possède un fort pouvoir tensio-actif, la valeur de cette tensio-activité étant évidemment différente suivant les saponines envisagées. Kofler, en se servant du stalagmomètre de Traube a mesuré le nombre de gouttes contenues dans 5 cm³ de solutions de diverses saponines à différentes concentrations (l'eau distillée fournissant 100 gouttes par 5 cm³).

SAPONINES	Nombre de gouttes par 5 cm ³	
	Solution à 0,1 p. 100	Solution à 1 p. 100
Digitonine Merck	142,8	149,6
Glycirrhizine.	123,4	150,6
Sapindus-Saponine	116,3	123,8
Saponine pur. alb. Merck.....	107,5	112
Saponine de marronnier d'Inde	103,1	139,1

D'après Berczeller (1914) et Wastl (1924), *la concentration en ions H a une action considérable sur la tension superficielle des solutions de saponine*. Berczeller a constaté qu'un acide ajouté à une solution aqueuse de saponine Merck diminuait sa tension superficielle, laquelle était augmentée par l'addition de base. Plus tard, Wastl confirma ces résultats avec la saponine Merck, la saponine de Sapindus et la Digitonine. Cependant, cet auteur a constaté un effet inverse avec la saponine de Primula. L'addition d'un acide à une solution aqueuse de saponine de Primula augmente sa tension superficielle alors qu'une base la diminue.

Kofler explique ce phénomène de la façon suivante : Wastl, dans ses expériences, a utilisé la saponine de Primula sous sa forme amorphe et soluble dans l'eau. Par addition d'un acide elle prend la forme cristallisée, devient insoluble dans l'eau et ses effets sur la tension superficielle sont annulés. Cette tension augmente donc considérablement. Par contre, l'addition d'une base à une solution de saponine de Primula, permet à cette dernière substance de se dissoudre plus complètement. Son action sur la tension superficielle se trouve renforcée et cette tension diminue.

D'après les expériences de Kofler et Lazar l'influence du pH sur la tension superficielle serait assez faible pour la plupart des solutions de saponine. Cependant, pour les solutions de saponine de Gypsophile et de saponine pur, albis, merck, la tension

superficielle atteindrait son maximum à un pH déterminé et diminuerait de part et d'autre. Pour les solutions de digitonine, la tension superficielle passe par un minimum pour un pH de 8,7 à 9,6. Les solutions de *saponine* de Marronnier d'Inde et Cyclamine voient leur tension superficielle diminuer en passant d'un pH alcalin à un pH acide.

Enfin, d'après ses recherches récentes, Paulette Berthier insiste sur le fait que le *pouvoir tensio-actif de la saponine est exalté par la présence d'électrolytes*, l'action allant en décroissant à mesure que croît la valeur du cation et étant particulièrement intense pour l'ion H^+ . L'hydrolyse de certains des métaux lourds, avec formation d'hydroxyde à l'état colloïdal susceptible de fixer la saponine par absorption peut constituer un élément important de complexité dans le phénomène.

Or, à une certaine époque, *on a attribué une importance considérable aux variations de T.S. sur les phénomènes de perméabilité*. C'est ainsi que Traube a voulu rapporter uniquement à la T.S. le passage des liquides purs ou des solutions à travers les membranes et a donné des exemples de parallélisme évident entre ces deux phénomènes. Bien que cette théorie trop absolue doit être abandonnée, il n'en est pas moins vrai que la tension superficielle est un des facteurs prépondérants du passage d'un liquide à travers une membrane.

Considérons, avec Dognon, une membrane qui serait formée d'un faisceau de tubes capillaires sépa-

rant deux liquides différents, la surface de contact des deux liquides se déplacera suivant la courbure de son ménisque qui dépend des propriétés superficielles de ces liquides par rapport à la paroi. En sorte qu'un seul d'entre eux imbibera complètement la membrane, et s'il est partiellement soluble dans l'autre la traversera. C'est ainsi que, lorsque de l'alcool et de l'eau sont séparés par une membrane de parchemin, le sens du passage se fait de l'eau vers l'alcool, alors qu'il est inverse avec une membrane de caoutchouc. Le liquide qui passe est celui qui mouille le mieux la membrane.

Kopaczewski a étudié la pénétration électro-capillaire *in vitro* au moyen de bandelettes de papier filtre très pur (gel deshydraté de cellulose). Il a trouvé que l'ascension électro-capillaire d'une solution colloïdale était augmentée lorsqu'on abaissait sa T.S. au moyen de *saponine*, d'oléate, de stearate, de laurate de soude, de sels biliaires. Ces expériences auraient d'ailleurs été infirmées par celles d'Achard et de Boutaric.

Duclaux, en 1870, a montré que l'écoulement de l'huile d'olive à travers un orifice capillaire est accélérée par l'adjonction de bile. Springs note qu'une suspension aqueuse de charbon ne traverse un filtre de papier que si celui-ci a été préalablement mouillé par un liquide fortement tensio-actif (oléate de soude).

Brinckmann et Szenk-Gyorgii (1923) ont découvert que des filtres de collodion imperméables pour l'hémoglobine deviennent perméables pour cette subs-

tance si on les traite par des substances tensio-actives (résultats contestés par Norris et Grollmann, à la suite d'expériences un peu différentes d'ailleurs).

Woodward et Alsberg (1920) ont recherché s'il y avait un parallélisme entre le pouvoir hémolytique des saponines et leur action sur la T.S. de l'eau. Ils sont arrivés à des résultats négatifs.

De même, A. Lumière et E. Rétif (1928) ont trouvé qu'avec les composés doués d'un très fort pouvoir hémolytique comme les saponines, la cytolyse est réalisée sans un grand abaissement de la tension superficielle, tandis que pour les substances faiblement hémolytiques le phénomène ne se produit que lorsque la T.S. est grandement diminuée. Il n'y a pas, en somme, de proportionnalité entre l'abaissement de la T.S. et le pouvoir hémolytique.

In vivo, sans revenir sur les expériences classiques de Traube, nous soulignerons que Billard et Dieulafé, dès 1904, calculent et vérifient expérimentalement que la toxicité des alcools est d'autant plus grande que leur T.S. est plus faible. Ils montrent qu'en ajoutant à une solution de curare des corps tensio-actifs (savons et alcools) on accroît la vitesse d'absorption de ce toxique injecté dans le péritoine d'un cobaye (d'ailleurs jusqu'à une certaine valeur de la T.S. au delà de laquelle l'abaissement a plutôt un effet défavorable). Les mêmes auteurs, avec Gilles (1905) expliquent, par l'influence tensio-active du méconium fœtal expulsé, la résorption du liquide amniotique et la formation de l'oligo-amnios.

Nattan-Larrier et Grimard-Richard ont établi en 1933 que le sérum de cheval ne traversait le placenta de cobaye pleine qu'après injection de taurocholate ou de glycocholate de Na.

Zunz signale que l'addition de taurocholate de soude à une émulsion aqueuse d'essence d'eucalyptus favorise la pénétration de l'eucalyptol dans les œufs de poule.

La pénétration des narcotiques dans les cellules a été attribuée à leur tensio-activité. Pour Traube, cette propriété leur permettrait de se porter aux interfaces et de se concentrer autour des cellules dont ils modifieraient ainsi la perméabilité. Billard et Dieulafé proposent une explication analogue. Kopaczewski a pu mettre en évidence l'abaissement de la T.S. du sérum au cours de l'anesthésie confirmée. Broun a montré que le pouvoir narcotique des acides alcoyl-éthyl-barbituriques est d'autant plus fort que la T.S. de la solution est plus faible. Il est d'ailleurs bien évident que la T.S. n'est pas — tant s'en faut — le seul facteur qui intervienne dans la narcose.

Portier et Lopez-Lomba conseillent, pour mieux obtenir la pénétration des toxiques à travers les branchies des poissons, d'abaisser la T.S. de la solution dans laquelle l'animal est placé. De cette façon, des épinoches qui vivaient sans accidents dans une solution suffisamment diluée d'alkaloïdes ou de glucosides, meurent par addition à ce milieu de sels biliaires.

Tiffeneau attribue à l'abaissement de la T.S. l'ab-

sorption plus facile par l'intestin de la magnésie et du curare lorsqu'on ajoute un peu de *saponine*.

Par contre, Kofler (1922) a constaté que l'action physiologique des *saponines* déterminées par la mesure de leur toxicité vis-à-vis des poissons ne correspondait pas toujours au degré d'abaissement de T.S. qu'elles sont susceptibles de déterminer.

En résumé, *les saponines sont des substances capable de communiquer à leurs solutions un pouvoir tensio-actif important, qui varie suivant certaines conditions expérimentales, et qui serait capable, dans une mesure qu'il reste à préciser, de rendre compte de quelques-unes de leurs propriétés physiologiques et notamment de leur influence sur la perméabilité cellulaire.*

ETUDE CHIMIQUE DES SAPONINES

Constitution.

La constitution des saponines n'est pas encore définitivement établie.

L'analyse élémentaire a donné :

C. : 50 à 63 %,

H. : 6 à 9 %,

C

d'où le rapport — varie de 6,6 à 8,2 %.

H

Les saponines paraissent appartenir à une série homologue de formule générale mal connue.

Fluckiger, en 1877, propose la formule générale suivante : $C^n H^{(2n-10)} O^{18}$

Robert (1910) propose à son tour la formule :

$C^n H^{(2n-10)} O^{18}$ ou mieux $C^{2n} H^{(2n-16)} O^{(28)}$

La plupart des saponines répondent à peu près à cette formule; telles sont parmi les plus importantes : la saponine ordinaire $C^{32} H^{54} O^{18}$, la quillajasapotoxine $C^{17} H^{26} O^{10}$, l'acide quillajique $C^{19} H^{30} O^{10}$, la sarsapoline $C^{22} H^{36} O^{10}$, la smilacine ou parilline $C^{26} H^{44} O^{10}$, la struthiine, la githagine.

Ces formules ne tiennent naturellement pas compte de la grandeur du poids moléculaire, lequel est très élevé, variant en général de 17 à 29. Toutefois, la valeur de n pour la digitonine serait, d'après Robert, égale à 55.

Caractérisation des saponines.

Les saponines se dissolvent dans $\text{SO}^4 \text{H}^2$ concentré en développant une coloration jaune, puis rouge, puis bleu-vert, ou bleu-violet (Robert).

$\text{SO}^4 \text{H}^2$ concentré tenant en dissolution une trace de bichromate de potassium se colore en vert sale par l'addition de saponine.

$\text{SO}^4 \text{H}^2$ concentré et l'acide selenieux donnent une coloration rouge cerise; enfin quelques gouttes d'alcool contenant des traces de $\text{SO}^4 \text{H}^2$ et de $\text{Cl}^3 \text{Fe}$ passent au jaune, puis au violet (Lafont) avec quelques saponines.

Le tetrarhodanato-diamino-chromi-ammonium (sel de Reinecke) donne, avec les saponines, une coloration rouge qui, d'après Niethammer, serait caractéristique (réaction de Niethammer).

On utilise enfin, pour identifier les saponines, *la méthode de la gélatine au sang* basée sur la propriété qu'ont ces substances d'hémolyser les globules rouges.

On procède de la façon suivante :

On fait absorber par un papier filtre la partie supérieure d'une solution de saponine éventuelle.

On ajoute, d'autre part, de la gélatine à raison de 6 à 10 p. 100 dans une solution de Cl Na à 0,90 p. 100. On chauffe environ à 40° jusqu'à dissolution complète. Si besoin, on clarifie au blanc d'œuf, on filtre à chaud sur coton et on neutralise par $\text{Cl}^3 \text{Na}^2$. Après refroidissement à 35° , on additionne de 3 % de sang défibriné, puis on mélange intimement. La gélatine liquéfiée par chauffage est versée sur deux plaques de verre. On la laisse se coaguler. On dépose le papier filtre imbibé de la solution de saponine entre les deux plaques, tournées gélatine contre gélatine.

Après quelque temps, on observe la formation d'un champ hémolytique à l'endroit de contact avec la saponine (Kofler).

On peut encore utiliser la méthode microhémolytique. Une goutte de solution physiologique de saponine est déposée sur une lame, puis recouverte d'une lamelle.

On observe l'hémolyse des globules rouges qui gonflent tout d'abord, puis deviennent fortement réfringents et semblent alors disparaître dans le liquide (hémolyse).

Dosage des saponines.

Il n'existe pas actuellement de méthode à la fois simple et précise permettant de déterminer exactement la teneur des plantes en saponine.

On dose surtout ce principe par pesée de la sapogénine, recherche de l'indice mousse et de l'indice hémolytique.

DOSAGE PAR PESÉE DE LA SAPOGÉNINE.

Après hydrolyse acide à 3 % à 105°, on peut peser la sapogénine qui a été formée lors du dédoublement.

Malheureusement, la réaction s'achève avec difficulté et l'on doit toujours craindre un dédoublement incomplet.

DOSAGE PAR RECHERCHE DE L'INDICE MOUSSE.

On utilise, pour le dosage des saponines, la particularité que présente leur solution aqueuse de mousser fortement par agitation.

On entend par *indice mousse*, le degré de dilution pour lequel après agitation, de 15 secondes, dans un tube dont le diamètre intérieur est de 15 m/m, on obtient une colonne de mousse persistante de 1 cm. de hauteur, après un repos de 15 minutes.

Voici, d'après les prescriptions de la pharmacopée allemande, comment on peut déterminer la valeur de l'indice mousse.

On prépare tout d'abord un décocté à 1 % de drogue pendant une demi-heure au bain-marie bouillant.

On neutralise au fur et à mesure de l'acidification du milieu par addition goutte à goutte d'une solution

de $\text{Co}^3 \text{Na}^2$ à 1 %. Puis, dans 10 tubes à essai d'un diamètre intérieur égal à 16 m/m, on met successivement 1, 2, 3, 10 cm^3 de décocté; on complète ensuite chaque tube à 10 cm^3 avec de l'eau distillée et en bouchant avec le pouce, on agite pendant 15 secondes dans le sens de la longueur. On abandonne ensuite au repos pendant 15 minutes. On note alors le tube à essai dans lequel la mousse atteint une hauteur de 1 cm, puis on calcule la dilution pour ce tube.

S'il contient 4 cm^3 d'un décocté à 1 % et 6 cm^3
1
d'eau, la dilution est de ———. Le chiffre mousse sera
2.500

de 2.500.

L'addition d'alcool entrave la production de mousse et peut même l'empêcher.

Une solution de 5 cm^3 de saponine additionnée de 1,5 cm^3 d'alcool, fournit une mousse de 8 m/m de hauteur, qui persiste 5 minutes.

Si on porte la quantité d'alcool ajoutée à 1,75 cm^3 , la mousse produite est à peine visible.

Le traitement par un alcali ou par le brome exerce une action inhibitrice sur l'indice mousse (Steburg et Backmann, 1921).

L'indice mousse est fortement variable selon les saponines expérimentées. Il n'est d'ailleurs pas toujours proportionnel à la teneur en saponine.

Sans doute Apt (1921) a bien montré pour les racines de salsepareille qu'à un chiffre mousse faible

correspondait une action physiologique faible sur les poissons en particulier et qu'à un chiffre élevé correspondait une action plus forte. Mais, comme on le voit, ce n'est qu'une indication extrêmement vague. Les diverses saponines ne diffèrent, en effet, que de très peu les unes des autres par la faculté de mousser. Par contre, d'après Kofler, ce chiffre mousse peut donner des indications sur le pouvoir émulsif et c'est là une notion intéressante en pharmacologie et en pharmacodynamie.

DOSAGE PAR RECHERCHE DE L'INDICE HÉMOLYTIQUE.

On sait que les sapotoxines peuvent dissoudre les globules rouges du sang. Cette propriété hémolytique est mise à profit pour le dosage de l'activité de ce genre de saponine.

Le principe de la détermination de l'index hémolytique repose sur les mêmes bases que la recherche du pouvoir hémolytique ou bactériologique, c'est-à-dire que l'on prépare du sérum physiologique une suspension d'hématies; celle-ci est ensuite répartie en portions égales dans une série de tubes à hémolyse, puis on ajoute des quantités croissantes de solution de saponine et on complète avec du sérum physiologique jusqu'à obtenir la même quantité de liquide dans tous les tubes. On note à ce moment la dilution pour laquelle l'hémolyse est totale.

Mais certaines difficultés sont rencontrées lorsqu'on veut appliquer cette méthode au dosage de la saponine dans les décoctés de drogues à analyser.

Le degré de finesse de la poudre utilisée dans l'obtention du décocté a son importance, ainsi que l'a montré Kasmarck en 1924.

De même, la *concentration en ions H* doit être considérée, ainsi qu'il ressort des expériences de Kasmarck et Kofler (1925), puis de Kofler et Lazar (1927). La meilleure concentration est celle qui correspond à un pH 7,4. La température à laquelle on obtient le décocté a également son importance. Enfin, la sensibilité vis-à-vis des saponines, des globules rouges des différents animaux et même parfois de deux individus de la même espèce, n'est pas toujours la même.

Aussi, est-il indispensable de façon à avoir des résultats comparables de rapporter les valeurs obtenues à celle d'un test qui est la saponine *purissimum albissimum* de Merck. Ce test proposé par Wastcky en 1913, a été constamment adopté depuis et Kofler a fixé arbitrairement, comme index hémolytique de cette saponine vis-à-vis du sang de bœuf, la valeur

1

25.000

D'après les indications fournies par cet auteur, la *technique de la détermination de l'indice hémolytique* d'une solution sera la suivante :

Tout d'abord, on préparera une solution de Cl Na à 9 p. 1000, avec un mélange tampon de phosphates, de façon à ce que la solution ait un pH de 7,4.

Puis, avec cette solution, sera obtenue une suspension de sang défibriné de 2 %.

Enfin, toujours avec la première solution, on préparera, au moment du besoin, une solution de saponine Merck à 0,02 %.

Quant à la préparation du décocté, elle se fait au bain-marie bouillant pendant une demi-heure, en employant 0,20 à 2 gr. de poudre passée au tamis n° 10 pour 100 cm³ d'eau distillée. L'opération terminée, on filtre à chaud et on complète à 100 cm³ avec de l'eau distillée.

On introduit ensuite dans une série de tubes à hémolyse 1 cm³ d'émulsion de sang. Dans chaque tube, on verse, en outre, une quantité croissante de solution diluée de saponine à étudier : 1/20^e de cm³ dans le premier tube, 2/20^e dans le second, 3/20^e dans le troisième et ainsi de suite, et on complète à 1 cm³ avec la solution de sérum physiologique de pH=7,4.

On prépare simultanément et de la même façon, une série de tubes à hémolyse avec la solution de saponine Merck à 0,02 %.

On agite les tubes et on abandonne à la température ordinaire. Après 10 ou 20 heures de contact, on note le tube dans lequel l'hémolyse est totale, c'est-à-dire le premier tube dans lequel le mélange trouble, d'aspect chatoyant à l'origine, est devenu parfaitement transparent et laqué.

La plus grande dilution à laquelle apparaît l'hémolyse totale représente l'indice hémolytique de la saponine.

Par exemple, si, pour une dilution de saponine à 1./5.000, l'hémolyse totale s'est manifestée encore dans le tube qui comprend 0,7 cm³ de solution, la dilution

1
sera ———.

14.285

L'indice hémolytique sera alors représenté par 14.285. Voici quelques index signalés pour les saponines les plus courantes.

Agrostemma sapotoxine	H. I. = $\frac{1}{1.500}$ (Kruskal)
Cyclamine	$\frac{1}{100.000}$
Digitonine	$\frac{1}{80.000}$
Herniaria saponine	$\frac{1}{40.000}$
Parilline	$\frac{1}{100.000}$
Sapindus sapotoxine	$\frac{1}{14.000}$
Sarsaponine	$\frac{1}{125.000}$
Senegine	$\frac{1}{12.000}$

	1
Solanine	8.300
	1
Smilacine	30.000
	1
Saporubrine	4.000

Quelques sapogénines ont un pouvoir hémolytique supérieur à celui des saponines, dont elles proviennent (Villibald, Laubé).

Cependant, d'autres substances que les sapotoxines sont susceptibles de produire l'hémolyse. Aussi est-il nécessaire, lorsqu'on veut estimer leur puissance hémolytique, de vérifier l'absence, dans le milieu considéré, de substances capables de renforcer leur action dissolvante.

Sachant que l'action hémolytique de la saponine est détruite par addition de cholestérol (Kofler et Schrutka), Ranson conseille d'effectuer la recherche suivante :

Le liquide étudié est agité par une dissolution de cholestérol dans l'éther, telle qu'une partie de cholestérol correspond à 20 parties de saponine.

Le mélange est abandonné quelques heures à 36°. Après ce temps, la solution débarrassée de l'éther ne doit plus présenter d'action hémolytique.

L'indice hémolytique n'est pas en rapport avec l'indice mousse, ainsi que les chiffres suivants le montrent et ne peut lui être substitué.

Radix Senegae

12 ans	Indice hémolytique	2000	Indice mousse	5000
50 ans	—	1000	—	2000
15 ans	—	2000	—	1600
14 ans	—	1250	—	2000
12 ans	—	2850	—	3330

Kofler, pour attribuer à la caractérisation des saponines une valeur plus exacte, tient compte à la fois des deux facteurs et propose de déterminer pour
Toxicité.

chaque saponine le quotient —————
Indice Mousse.

Ce rapport constitue une constante importante permettant d'apprécier, faute de mieux, une valeur relative spécifique pour chaque saponine envisagée.

Il existe d'autres méthodes de dosage des saponines parmi lesquelles la recherche de l'indice poisson, et les méthodes à la baryte, à la magnésie et au plomb.

DOSAGE PAR RECHERCHE DE L'INDICE POISSON.

On entend par indice poisson, la concentration en saponine qui, pour 100 cm³ de solution, détermine la mort d'un poisson d'espèce et de poids donnés après une heure d'immersion.

Voici quelques indices (Kofler et Schrutka) :

	1
Digitonine	—————
	200.000
	1
Ac. primulique	—————
	36.400

Senegine	1
	2.000
Cypsophilasaponine	1
	580
Sapotoxine	1
	2.800
Gaïacsaponine	1
	200

Ce pouvoir toxique varie d'après Chevalier et Giroux selon la méthode de préparation.

MÉTHODES DE DOSAGE A LA BARYTE, A LA MAGNÉSIE, AU PLOMB

Les saponines donnent avec ces produits des combinaisons qui précipitent plus ou moins abondamment et qu'on décompose par la suite ou qu'on calcine jusqu'à cendres blanches.

Ces méthodes de dosages ne sont pas très exactes, aussi vaut-il mieux employer la méthode hémolytique qui paraît actuellement la plus recommandable.

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE ET THERAPEUTIQUE

I. — Action des saponines sur les levures.

L'action des saponines sur la fermentation alcoolique par les levures a été étudiée par différents auteurs qui sont arrivés à des résultats assez contradictoires. A l'heure actuelle, on ne possède pas de notion très précise à ce sujet.

D'après Lundberg (1922), les saponines (la cyclamine en particulier) diminueraient l'activité de la levure fraîche et même sèche. Il a observé que dans les distilleries où l'on emploie des cossettes de betteraves, la fermentation se produit très lentement. Ce retard serait dû à la présence de saponines contenues dans les cossettes, et 0,02 à 0,03 gr. de saponine de betteraves suffirait à empêcher la fermentation de 100 gr. de liquide.

D'autres levures (*Saccharomyces ellipsoideus*) sont beaucoup plus sensibles à la saponine, que les levures de brasserie.

La constitution chimique du liquide de fermentation influe sur l'effet des saponines, et l'addition d'un acide à ce liquide arrête l'action de ces substances.

D'après Boas (1922), au contraire, les saponines favoriseraient très fortement (200 p. 100) la fermentation par action sur la levure. Cette action favorisante diminue avec le temps.

D'après leur efficacité, Boas classe les saponines étudiées de la façon suivante : Cyclamine, Digitonine, Smilacine, Saponine de Quillaja, Saponine de Gaïac.

II. — Enzymes et saponines.

Il faut considérer d'une part l'influence des saponines sur les enzymes ; d'autre part, l'action des enzymes sur les saponines.

a) ACTION DES SAPONINES SUR LES ENZYMES.

On ne connaît que peu de choses de l'influence des saponines sur le processus enzymatique.

D'après Flohr (1920), la saponine favorise l'action de la lypase pancréatique, et cet effet serait déterminé par l'abaissement de la tension superficielle.

Cependant, dans les cas d'empoisonnement, la saponine détruit les effets de la ricine-lypase, et retarde l'action de l'uréase (Bayliss). L'action anihilante de la pepsine et de la trypsine sur l'insuline est arrêtée par la saponine qui, en quantité assez forte, stimule également l'action de la présure rendue inactive par le charbon.

b) ACTION DES ENZYMES SUR LES SAPONINES.

Les enzymes, comme les acides minéraux, ont le pouvoir d'hydrolyser les saponines. L'hydrolyse de ces substances par les ferments de la digestion est intéressante pour connaître le comportement des saponines administrées par voie interne.

Dans les expériences « in vitro », il a été démontré que, sous l'influence des ferments digestifs, les saponines sont transformées en sapogénines.

En traitant la quillaja, sapotoxine par un extrait de foie de bœuf, Gonnermann obtint de la sapogénine. Kobert et ses élèves ont retrouvé cette dernière substance dans la fiente des chiens ayant absorbé de la saponine de Sapindus.

Chez les végétaux, la saponine est considérée par certains auteurs comme une matière de réserve transformée par les enzymes résidant dans la plante, suivant les besoins de cette dernière. Rosenthaler (1912) a isolé une telle enzyme dans *Radix Senegae* et Van der Haar a découvert dans le *Polyscias* (Aralacée) une émulsine hydrolysant la saponine.

Même dans les plantes ne renfermant pas de saponine, on trouve des ferments (diastase, invertine) qui agissent sur les saponines de Sapindus, de Marron d'Inde, etc...

III. — Action des saponines sur les bactéries.

Les bactéries se développent sur des solutions de saponines exposées à l'air durant plusieurs jours. Sous l'influence de ces micro-organismes, les saponines perdent une partie de leur pouvoir hémolytique. Les solutions assez concentrées (1 à 10 %) se décomposent plus rapidement que les solutions plus diluées, sous l'influence des bactéries.

D'après Rotky (1914), la saponine neutre de gâïac favorise le développement de la plupart des micro-organismes. Cependant, Landsteiner et Russ (1908) prétendent que *Vibrio cholerae*, *bacillus anthracis*, *bacillus typhi* et *Staphylococcus pyogenes* ne subissent aucune modification dans une solution de saponine Merck de 1 %.

Le bacille de Koch cultivé sur un sol saponiné se comporterait d'une façon spéciale.

D'après Dostal (1916) et Wyss (1923), le bacille de la tuberculose perdrait son acido-résistance sous l'influence des saponines et émettrait sur un milieu de culture saponiné des ramifications particulières. Ce même bacille, transporté sur un milieu d'agar-agar, retrouve sa résistance à l'endroit des acides. Schurer et Paltauf (1923) ne partagent pas cet avis, et pour concilier les deux opinions contraires, Aréma (1925) prétend que parmi les différentes races de bacilles, quelques-unes seulement présentent les particularités signalées par Dostal. Cependant, toutes les races de

ce microbe traitées par la saponine perdraient une partie de leur virulence, et Aréma préconise un vaccin de la tuberculose sous forme d'émulsion dénommée au Japon A. O.

Belfanty, Dessy et Sanctis-Monaldi ont étudié la résistance à l'injection tuberculeuse des cobayes traités par des bacilles saponinés. Ils prétendent que le « vaccins saponinés » se montre encore assez virulent pour déterminer, bien qu'après un délai assez long la mort des cobayes auxquels on l'injecte, et ce vaccin n'immunise pas ces animaux vis-à-vis d'une inoculation virulente d'épreuve. Si les cobayes vaccinés survivent plus ou moins longtemps aux témoins, cela tient à ce que, en réalité, ces animaux ont reçu des doses différentes de bacilles virulents. Pour Sanctis-Monaldi, la saponine en solution à 2,5 % tuerait, après un contact de soixante-douze heures, à l'étuve à 38°, la plupart des bacilles tuberculeux qu'on y met en suspension. Amaniades et Matthaiaki (1937) prétendent, au contraire, que dans ces conditions, la saponine ne supprime pas la vitalité des bacilles, et que cette substance semble exaspérer l'infection tuberculeuse, car les cobayes inoculés avec le virus de Koch saponiné présentent des lésions plus étendues que les témoins.

Plusieurs auteurs ont fait des recherches sur l'immunisation par les virus saponinés. Galéa et Tzortzakis (1935) ont constaté que le virus aphteux saponiné est incapable de provoquer l'immunité d'expériences sur le cobaye et, d'après Balozet (1935), le

virus de l'anémie infectieuse, tué par la saponine, ne possède aucune propriété vaccinnante. Il ressort cependant des recherches de Richou et Thibault (1936), que l'addition de saponine à l'antigène tétanique (anatoxine) favorise nettement la production de l'antitoxine spécifique.

Les saponines ne possèdent aucun pouvoir désinfectant, mais elles peuvent agir en augmentant celui des autres substances comme le formol et la lessive de potasse.

Il semble néanmoins que cette propriété n'ait pas un grand intérêt pratique.

IV. — Action des saponines sur les têtards.

Overton (1918) a étudié l'action des saponines sur les têtards, et a obtenu des résultats intéressants. Il a constaté qu'en plongeant les têtards dans une solution de saponine, les cellules épithéliales de la peau et des branchies se détachent rapidement sans que pénétre dans l'organisme une forte quantité de liquide et sans que les organes soient attaqués. Il se produit par suite un échange osmotique entre les sels dissous dans le plasma et ceux de la solution dans laquelle plongent les têtards.

Dans les solutions de saponines ne contenant aucun sel, les têtards meurent rapidement par suite du passage dans la solution environnante des sels de plasma qui devient hypotonique. Le fait que la mort

des animaux dans de telles expériences soit causée uniquement par la perte des sels et non par l'effet direct de la saponine ne pouvait être prouvé que par l'emploi de solutions de saponines salsifiées. Overton a ajouté à une solution de saponine dans l'eau pure un mélange de Cl Na , Cl K et $\text{Cl}_2 \text{Ca}$ de façon à réaliser une concentration se rapprochant de celle du plasma.

Dans de telles solutions les cellules épithéliales de la peau et des branchies se détachent immédiatement comme dans les solutions non calcifiées de saponine.

Néanmoins, les animaux continuent à vivre quelquefois plus de 24 heures, même dans les solutions de saponine très concentrées. Cette survie provient de ce que l'isotonie étant conservée, le plasma ne subit aucune perte en sel.

Les saponines en solution dans l'eau pure agiraient donc en détachant les cellules épidermiques et la différence de concentration en sels entre les milieux extérieurs et intérieurs provoquerait la mort de l'animal.

Les effets vraiment toxiques de la saponine sur les têtards ne peuvent être observés qu'avec des solutions salines de saponines, qui prolongent considérablement la durée de survie. Les têtards immergés dans ces solutions gardent une immobilité presque complète durant la disparition des cellules épithéliales. Les mouvements apparaissent ensuite et la circulation que l'on peut observer facilement dans la

queue, est tout à fait normale. Après quelques heures, le poids de ces animaux diminue quelquefois de moitié. Ce phénomène repose, d'après Overton, sur le fait que les têtards renferment une grande quantité de lymphe. Celle-ci se trouve soumise à une pression hydrostatique, elle filtre peu à peu à travers la peau privée de l'épithélium et se répand dans le liquide extérieur. La mort survient après un temps assez long.

Dans le cas d'une solution trop concentrée en saponine ou sous l'effet d'une action trop prolongée, les tissus de la queue se corrodent et la circulation cesse dans les capillaires.

Le cœur et le système nerveux central sont atteints par la suite, et finalement la nervure transversale du muscle de la queue disparaît complètement.

Overton prétend que l'action des saponines sur les cellules épithéliales des branchies et de l'épiderme des têtards serait due à la présence dans ces cellules de cholestérol, qui s'unirait aux saponines.

V. — Action des saponines sur les poissons.

Les animaux marins sont pour la plupart très sensibles à la saponine. Certains poissons également réagissent à une concentration en saponine de 1 p. 200.000. Les céphalopodes sont paralysés à cette concentration. Les vers et les escargots marins sont atteints par une dose assez forte de saponine. Les

écrevisses ont une résistance extraordinaire vis-à-vis de cette substance, et elles continuent à vivre dans l'eau de mer au bout de 24 heures sous l'effet d'une concentration en saponine de 1 p. 2.000.

La toxicité est différente suivant les saponines. Ainsi la saponine neutre de Gaïac a une action très faible sur les poissons alors que la saponine acide agit encore pour une concentration de 1 p. 50.000. *En présence de cholestérol la saponine perd son pouvoir toxique sur les poissons.*

Kofler a fait une série d'expériences sur différentes sortes de poissons (*Leuciscus, rutilus, carassius, vulgaris*) et détermina la toxicité de quelques saponines par recherches de l'indice poisson.

Comme nous l'avons vu, l'indice poisson est la concentration en saponine qui, pour 100 cm³ de solution détermine la mort d'un poisson d'espèce et de poids donnés après une heure d'immersion.

Kofler décrit également la réaction des poissons à la saponine. Les mouvements de nage deviennent incertains, les poissons se couchent sur le flanc, puis sur le dos et restent immobiles. Les excitations extérieures doivent devenir de plus en plus fortes pour provoquer chez eux une réaction. L'activité des branchies continue encore quelque temps après la cessation de l'irritabilité, et l'arrêt de cette activité est considéré comme le moment de la mort de l'animal.

Pour expliquer l'effet toxique des saponines, Robert pense que ces substances attaquent les branchies des poissons et les rendent impropres à la respiration.

Jakobson (1919) prétend que ce pouvoir toxique serait dû plutôt au manque d'accès d'air dans l'eau où sont immergés les poissons. Et à l'appui de sa théorie, il cite le cas de poissons présentant les premiers symptômes d'empoisonnement par la saponine, et se ranimant dans l'eau pure.

Suivant l'opinion d'Overton, la mort des poissons d'eau douce dans des solutions de saponine non salifiées serait due, comme celle des têtards, à la destruction des cellules épithéliales des branchies par saponine.

L'équilibre osmotique se produisant, les sels dissous dans le plasma passent dans la solution extérieure et les poissons meurent par hypotonie.

VI. — Action des saponines sur la perméabilité cellulaire.

Certaines substances peuvent modifier l'intensité de l'action d'un médicament simplement en agissant sur son pouvoir de pénétration vis-à-vis des cellules de l'organisme intéressé. La plupart de ces actions d'inhibition ou de potentialisation sont dues à des modifications de perméabilité. On a constaté que les saponines provoquaient une accélération de la résorption et même une potentialisation de certains sels et alcaloïdes.

A vrai dire, presque toute l'étude de l'action physiologique des saponines pourrait être rangée sous

ce titre. Mais pour plus de clarté, nous nous contenterons d'exposer ici ce qui a trait :

- A) aux cellules isolées,
- B) aux organes isolés,
- C) aux organes « in situ ».

A. — Action sur les cellules isolées. Hémolyse.

Rappelons d'abord très brièvement que le mécanisme de l'hémolyse par hypotonie a été étudié en premier lieu par Hamburger à la fin du siècle dernier. Cet auteur a appliqué aux hématies les faits de plasmolyse suivis d'éclatement observés par de Vries sur les cellules végétales.

C'était admettre l'hémiperméabilité de la partie limitante. Mais, dès sa parution, cette explication mécanique trop simple fut discutée et Nolf (1900) suggérait que l'hémolyse en présence d'eau distillée se produisait par pénétration d'eau dans la paroi, cette hydratation ayant pour effet de rendre cette couche limite perméable à l'hémoglobine sans qu'il y ait rupture du stroma.

Cette thèse qui est restée en grande partie permet donc de faire rentrer tout à fait l'hémolyse par hypotonie dans le cadre des phénomènes de perméabilité. C'est ainsi qu'il est possible de montrer qu'elle est sous la dépendance des facteurs extérieurs physi-

ques et chimiques qui règlent d'une façon générale la perméabilité des cellules animales vivantes.

En ce qui concerne l'hémolyse chimique, signalons tout d'abord que d'après Comandon, Fontbrune et Weil (1926) *l'image de l'hémolyse par la saponine*, telle qu'elle résulte de l'étude cinématographique, est la même que celle de l'hémolyse par hypotonie, c'est-à-dire qu'elle semble se produire après gonflement préalable et avec éclatement. Il ne semble donc pas douteux que dans ces phénomènes interviennent encore souvent des modifications de la perméabilité pour l'eau.

Les substances chimiques douées d'un pouvoir hémolytique ont pour propriété fondamentale sans être exclusive, d'abaisser la tension superficielle de la suspension globulaire, ce qui est le cas en particulier pour les saponines.

DOSE ACTIVE DES SAPONINES (INDEX HÉMOLYTIQUE). — La saponine peut agir en solution à 1 p. 125.000 en milieu isotonique. D'après H. Fricke (1934) on peut calculer que si la surface de l'hématie est parfaitement perméable, le 10^e de l'hémoglobine sort en 0,16 seconde. Comme Ponder a mesuré un temps de 4 secondes avec une saponine diluée, pour avoir la lyse complète, on peut estimer la perméabilité de la membrane pour le pigment à 5×10 — 5 secondes. Le pouvoir globulicide de la Solanine est encore plus intense.

Ces propriétés hémolytiques varient avec chaque sorte de saponine, par recherche de l'indice hémolytique on a pu déterminer leur activité.

On sait que l'indice hémolytique est la dilution extrême pour laquelle la substance à étudier détermine l'hémolyse totale.

L. Marceau et H. Cerf de Mauny (1938) ont étudié le pouvoir hémolytique des solutions de quelques saponines dans du sérum physiologique à 9 p. 1000 en utilisant une suspension à 5 p. 100 de globules de mouton. Ces solutions ont été préparées à partir de saponines conservées en tubes scellés et pesés, dans les 5 minutes précédant l'essai. L'épreuve a duré 30 à 37 minutes. Ces deux auteurs ont fixé les index hémolytiques suivants :

<i>Saponines</i>	<i>Index hémolytiques</i>
Gaïac.	Néant
Garou.	Néant
Bardane.	1/50
Saponaire rouge	1/150
Saponaire blanche	1/2.500
Noix de sapindus.	1/2.500
Marron d'Inde.	1/5.000
Salsepareille.	1/7.000
Polygala de Virginie.	1/7.000
Quillaya.	1/12.500

RAPPORT ENTRE LE POUVOIR HÉMOLYTIQUE DES SAPONINES ET LA VISCOSITÉ DU SÉRUM SANGUIN. — La viscosité est la résistance de frottement qui s'oppose au déplacement des molécules les unes par rapport aux autres. Presque toutes les solutions, à l'exception de certaines solutions électrolytiques (ClK par exemple), ont une viscosité supérieure à celle de l'eau, et d'une façon générale d'autant plus forte que les molécules dissoutes sont plus grosses et que la concentration est plus élevée.

Le sang est un système dont la viscosité dépend à la fois du « solvant » qui est la plasma et des particules en suspension qui sont principalement les hématies. C'est aux hématies qu'est à rapporter la plus grande part de cette viscosité et des variations pathologiques que l'on observe.

L. Marceron et H. Cerf de Mauny ont cherché si l'ordre du pouvoir hémolytique croissant correspondait à celui de l'abaissement de la viscosité sanguine.

Après avoir dissous diverses saponines dans du sérum sanguin à raison de 1 gr. de saponine pour 1.000 cm³ de sérum, ils ont mesuré au moyen de l'appareil de Hess la viscosité du sérum pur et des solutions saponisées à la température de 18°.

Ils ont obtenu les résultats suivants :

Sérum sanguin frais, non stérilisé, viscosité 1,76.

Ce même sérum saponiné au 1/1.000° avec :

	Viscosité	Différence avec le type
Gaïac.	1,56	— 20
Salsepareille.	1,60	— 16
Sapindus.	1,63	— 13
Polygala.	1,65	— 11
Marron d'Inde.	1,65	— 11
Bardane.	1,65	— 11
Quillaya.	1,66	— 10
Garou.	1,68	— 8
Saponaire rouge	1,74	— 2
Saponaire blanche	1,74	— 2
Ce même sérum après addition de 1 gr. de cholestérol p. 1.000 gr.	1,97	+ 21

En comparant avec le tableau des index hémolytiques publié par ces auteurs et mentionné antérieurement, on se rend compte que la saponine la plus hémolytique n'est pas celle qui diminue le plus la viscosité du sérum.

INFLUENCE DU pH SUR L'HÉMOLYSE PAR LES SAPONINES. — Le pH a une influence sur l'hémolyse par la saponine ainsi qu'il ressort des expériences de Kašmack et Kofler (1925), de Kofler et Lazar (1927) et de Bodanski (1929).

Selon Kofler et Lazar l'influence du pH sur l'hémolyse est différente suivant la saponine employée. Avec les hématies lavées de bœuf, ils distinguent deux types de saponines.

Type 1. — Celles qui produisent une hémolyse faible entre pH 8,7 et 9,6 et dont l'action d'abord lente est très rapide jusqu'à pH 4,5 et rapide jusqu'à pH 10,4.

Type 2. — Celles qui produisent une très faible hémolyse pour pH : 10,4 et une hémolyse assez rapide pour pH : 5,6.

Pour Bodanski, la résistance des hématies de l'homme et du chien à l'hémolyse par la saponine, montre que la résistance des cellules diminue en même temps que la charge positive s'accroît, tandis qu'elle augmente avec la charge négative pour atteindre au maximum aux environs de pH : 10. Il semble que la meilleure concentration est celle qui correspond à un pH 7,4.

ACTION DE DIFFÉRENTS IONS ET ELECTROLYTES SUR L'HÉMOLYSE PAR LES SAPONINES. — Dès 1910, Rambousek a trouvé dans l'empoisonnement expérimental par le plomb une diminution de la résistance à l'hémolyse par la saponine, avec en même temps, maintien de la résistance normale à l'hémolyse par les solutions hypotoniques.

Mogilnicki (1931) a étudié l'action de la combinaison des sels de différents métaux (Na, K, Ca, Mg) sur la durée de l'hémolyse provoquée par la saponine. Cet auteur a constaté que l'hémolyse est plus rapide lorsque les solutions des sels choisis sont mélangés en quantités à peu près égales. Cette action n'apparaît

d'ailleurs bien clairement que lorsqu'on ajoute des sels de Na ou K aux sels de Ca. Lorsque Ca est remplacé par Mg, seule une partie des sels exerce une action.

Pohl (1900) a d'autre part démontré que les hématies imprégnées de phosphate acide de soude ne sont plus hémolysées par la Solanine, et Hédon (1900) a même constaté que ce phosphate rend le stroma globulaire imperméable à la Solanine. Du reste, d'après ce dernier auteur, tous les acides libres et les amino-acides possèdent un pouvoir protecteur contre l'action hémolysante de la Solanine, mais ce pouvoir est moins marqué et moins complet que celui des sels acides.

ACTION DES SUBSTANCES NON ÉLECTROLYTIQUES SUR L'HÉMOLYSE PAR LES SAPONINES. — Il est nécessaire de rappeler les travaux de M. Bechevitch (1925) et de P. Djuricie (1929) poursuivis sur la protection plus ou moins grande qu'exerce la glucose sur les différentes sortes d'hémolyse. Ces auteurs prétendent que la glucose introduit en petite quantité dans les milieux isotoniques, manifeste son action protectrice vis-à-vis des agents hémolysants qui attaquent la partie protéique de la couche limitante ($\text{SO}_4 \text{ H}_2$ et ClH) mais il ne protège pas le globule contre l'hémolyse par la saponine qui affecte la partie lipodique.

ACTION DU CHOLESTÉROL SUR LE POUVOIR HÉMOLYTIQUE DES SAPONINES. — L'Hémolyse est liée en grande

partie à la teneur variable des différentes hématies en cholestérol.

Considérée de ce point de vue, l'importance de cette substance ressort de l'examen d'un certain nombre de travaux cliniques.

a) l'hypo-cholestérolémie s'accompagne fréquemment de fragilité globulaire.

b) le sérum exerce sur le globule rouge un pouvoir protecteur qui paraît proportionnel à la quantité de cholestérol qu'il renferme.

c) l'hyper-cholestérolémie expérimentale (splénectomie, injection ou ingestion d'huile cholestérinée) s'accompagne d'une augmentation parfois considérable à la résistance globulaire.

Krauss, Clairmont, Noguchi ont montré que le sérum sanguin de n'importe quel animal exerce une action protectrice à l'égard de l'hémolyse due à la saponine, à la solanine et à l'agaricine. D'après Pohl (1900), Hédon (1900) et Ramson (1901) cette action protectrice du sérum paraît être due au cholestérol, car l'addition de cholestérol à une suspension d'hématies dans l'eau salée protège celle-ci contre l'action hémolytique de la saponine par fermentation d'une combinaison non active.

V. de Lavergne et P. Kissel (1935) après avoir montré que l'hémolyse par les glucosides déterminait *in vitro* une cholestérogenèse importante ont cherché à mettre le même phénomène en évidence *in vivo*.

Ils ont vérifié les faits précédemment trouvés, chez l'animal, l'hémolyse par les solutions neutres ou alcalines de saponine engendre une hyperlesthérol de l'hématie. Mais, avec des solutions acides de saponine et celles de solanine, le phénomène d'enrichissement du plasma en cholestérol est masqué par un phénomène de précipitation sous l'influence de l'acidité du milieu.

Le cholestérol forme avec les saponines des combinaisons non hémolytiques et non toxiques.

ACTION DES LACITHINES SUR LE POUVOIR HÉMOLYTIQUE DES SAPONINES. — Le problème de l'action des lacithines sur le pouvoir hémolytique des saponines a été posé depuis longtemps. Dans ces dernières années, le rôle de ces substances est apparu tout aussi important pour l'hémolyse que celui du cholestérol.

On trouve, quant à l'action des lacithines, de grandes divergences d'opinion et des désaccords profonds entre les résultats obtenus par les différents auteurs.

Pour Noguchi, la lacithine est dépourvue d'action. Pour Kyes, elle est légèrement hémolysante. Arrhénius prétend que la lacithine réduit de 50 p. 100 l'hémolyse en présence de grandes quantités de saponine, mais augmente l'action hémolytique en présence de petites doses de saponine.

B.-S. Levin et I. Magat (1934) ont recommencé ces expériences. Ils ont constaté que l'addition d'une lacithine en solution colloïdale réduit fortement le pouvoir hémolytique de la saponine après une cer-

taine période d'attente. Mais la quantité de lacithine ajoutée à la saponine exerce une influence importante, l'action passant par un maximum par l'accroissement de la dose. Il ressort donc de leurs expériences que ce ne sont pas seulement les cholestérines, mais aussi les lacithines qui ont une certaine affinité avec les saponines ; le pouvoir anti-hémolytique des lacithines vis-à-vis des saponines peut, dans certaines conditions, égaler le pouvoir anti-hémolytique des cholestérines.

Plus récemment, B.-S. Levin (1936) reprenant les mêmes essais et étudiant en particulier la production du maximum de l'effet antagoniste de l'hémolyse en fonction de la dose est arrivé aux résultats suivants :

La lacithine présente en même temps deux activités, l'une anti-hémolytique, l'autre hémolytique. La première est très prononcée dans la lacithine relativement purifiée et fraîchement préparée ; elle est très faible dans les lacithines commerciales vieilles. L'action hémolytique est surtout manifeste dans les lacithines commerciales ; elle s'affaiblit notablement avec le degré de purification. Ces deux facteurs agissent simultanément, l'hémolyse se trouve tantôt renforcée, tantôt affaiblie, ce qui explique les divergences des auteurs précédents.

B. — Organes isolés.

De nombreux auteurs, spécialement Overton, ont étudié l'action des saponines sur les muscles.

Pour Overton, les saponines ont un pouvoir inhibitif vis-à-vis du passage de l'eau et des substances dissoutes dans l'eau à travers les muscles à fibres transversales.

La sartorius de grenouille immergée dans une solution de Ringer contenant de la saponine prend un aspect granuleux qui est dû à l'atrophie des couches de cellules les plus externes.

Les saponines attaquent successivement les couches cellulaires. Les cellules extérieures des couches les plus profondes ne sont atteintes parfois qu'après trois ou quatre jours si la solution n'est pas trop concentrée en saponine.

La dose active des différentes saponines sur les muscles et les globules sanguins (hémolyse) est à peu près la même, exception faite pour la sénégine qui agit à doses plus faibles sur les muscles que sur les hématies.

La solanine est moins toxique pour le muscle que les autres saponines, mais elle pénètre plus rapidement dans les cellules internes.

Un muscle (Sartorius) de grenouille plongé dans une solution de saponine ayant une concentration appropriée subit rapidement une concentration spontanée, amplifiée par des excitations électriques isolées.

Dodel, Dastugue et M^{lle} Villédieu (1939) ont noté l'imbibition de gastrocnémiens de grenouille isolés et immergés dans des dilutions de saponine de Saponaire et de Gaïac, faites avec de l'eau distillée, de

l'eau de ville ou des solutions isotoniques de Ringer, de chlorure de sodium et de glucose. Ils ont trouvé qu'à la dose de 1 % les saponines déterminent dans la plupart des cas, une diminution de l'imbibition, diminution qui atteint son maximum en ce qui concerne l'eau de ville et son minimum vis-à-vis du liquide de Ringer. Cette diminution est également beaucoup plus accusée pour les solutions de saponines de Saponaire que pour les solutions de saponine de Gaïac, ces dernières étant même susceptibles dans certains cas, de produire une légère augmentation de l'imbibition.

D'après Zung, les saponines abaissent le seuil de la perméabilité cellulaire pour le digitoxoside, assurent ainsi sa pénétration plus rapide dans le myocarde et abrègent les trois phases de son action pharmacodynamique sur le cœur isolé de grenouille. Les saponines ne paraissent pas modifier les combinaisons physico-chimiques, en partie irréversibles, fermées entre le digitoxoside et certains constituants du protoplasma cellulaire myocardique. L'action du digitotoxide sur le cœur est donc accélérée par les saponines, sans que la concentration minimale nécessaire pour obtenir les effets thérapeutiques et toxiques du digitoxoside soit en réalité diminuée. Il s'agit d'un synergisme renforçateur dans le temps, analogue à celui produit par le sulfate de potasse pour l'action anesthésique locale à la percaïne.

Les saponines n'accélèrent que peu et de façon inconstante l'action de la digitaligénine sur le cœur

isolé de la grenouille. Ceci se comprend aisément, car cet aglycone diffuse très rapidement à travers la couche limitante cellulaire et exerce ses effets cardiaques sans temps de latence préalable, contrairement au digitoxoside dont l'action proprement dite ne débute qu'au bout de quelques secondes à plusieurs minutes.

C. — Organes « in situ ».

ACTION DES SAPONINES SUR LA PERMÉABILITÉ INTÉSTINALE. — De très nombreux essais ont mis en évidence une accélération de l'absorption intestinale de diverses substances sous l'influence de la saponine.

C'est à Wasichy qu'on doit cette découverte capitale que les saponines à des doses par elles-mêmes indifférentes augmentent considérablement l'activité de certaines drogues (30 fois de la strophantine, 50 fois celle de la digitoxine) et permettent à l'insuline par exemple d'agir par voie buccale.

Kofler et ses collaborateurs ont étudié particulièrement cette question. Kofler et Kaurex (1932) ont montré que la saponine augmente la résorbabilité de la strophanthine et de la digitoxine par la bouche. Kofler et Fisher ont montré le même fait pour la curare et pour l'aspirine. Lash, Berger-Tropper et Fisher l'ont trouvé également pour les sels de calcium ; Lash et Brugel pour le glucose ; Rathery (1939) l'a vérifié pour l'insuline.

Pourtant, si Petschacher et Nagead (1928) ont constaté une augmentation d'absorbabilité pour les préparations d'hypophyse, ils n'ont pas retrouvé ce fait pour le glucose. De même l'amélioration de la résorption de l'insuline n'a pas été confirmée par Elzas ni par Dingelmause et Laqueur, bien qu'elle ait été en partie retrouvée par Louvensthein, Merdinger et Rathery.

Kofler et Fisher (1928) ont enfin montré que le sulfate de magnésie qui, pris isolément par voie buccale ne produit aucune narcose, provoque déjà à doses relativement faibles, une narcose sur des souris et des grenouilles, si on l'administre en même temps que la saponine. Ils ont enfin constaté que si l'administration du sulfate de Mg est faite plus de trois heures après celle de la saponine, la narcose n'a plus lieu. L'action favorisante sur la résorption qu'exerce la saponine disparaît assez vite ; elle ne consiste donc pas en une lésion durable de la paroi intestinale.

Tiffeneau attribue l'accélération de la résorption de divers médicaments par la muqueuse intestinale sous l'influence de la saponine à l'abaissement provoqué de la tension superficielle de la solution aqueuse introduite dans le tube digestif.

ACTION DES SAPONINES SUR LA PERMÉABILITÉ DU MUSCLE, DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANÉ. — E. Frommel (1929) a constaté que les saponines abrègent les trois périodes de l'action pharmaco-dynamique de

la digitoxine sur le cœur de grenouille et semblent de ce fait en renfermer la puissance. L'action sur la digitaligenine est inconstante. Quoi qu'il en soit, les saponines ne modifient pas les propriétés caractéristiques du glucoside ou de l'aglycone de la digitale, elles en modifient seulement la puissance en augmentant la vitesse de diffusion et en diminuant le temps de latence.

L'auteur a constaté, d'autre part, que les saponines abaissent le seuil de la perméabilité cellulaire mesurée par la dialyse au travers de la peau vivante de la grenouille (procédé de Wertheimer) pour la digitoxine et la digitaligenine.

E. Annau et J. Hergloz (1927) après avoir rappelé l'influence potentialisante qu'exerce la saponine sur la toxicité par ingestion de médicaments tels que la strophantine, la digitoxine, l'insuline, etc... ont étudié l'influence qu'exerce la saponine injectée par voie intra-veineuse sur l'action des alcaloïdes injectées par voie sous-cutanée. Les auteurs concluent de leurs essais, que la saponine n'influence pas seulement les muqueuses du tube digestif, mais qu'elle favorise encore le passage de ces poisons dans les cellules vraisemblablement en attaquant l'équilibre cholestérol-lécithines des membranes cellulaires.

Rao (1933) a montré que l'action favorable qu'exercent la saponine et plusieurs alcools sur la perméabilité peut se faire sentir aussi sur diverses membranes en ce qui concerne leur perméabilité à l'eau, aux acides, au glucose.

Labes et Schlenkert (1932) ont rapproché de l'action fournie par les saponines, celle donnée par le desoxycholate sodique et montré que dans certains cas d'augmentation artificielle de la perméabilité, il peut se produire des modifications pathologiques.

ACTION DE LA SAPONINE SUR L'EXCITABILITÉ DE L'ÉCORCE CÉRÉBRALE. — A. Rizzolo (1928) a étudié l'effet de l'application locale de divers glucosides (dont la saponine) sur l'excitabilité de l'écorce cérébrale chez le chien. Il a fait des applications locales d'une solution de saponine à 2 % dans l'eau physiologique, au moyen d'un morceau de papier-filtre imbibé de ce liquide, sur un point optimum, soit pour le clignement de l'œil, soit pour le mouvement (flexion et extension) de la patte, localisée sur l'un ou l'autre côté de l'écorce cérébrale.

Cinq ou six applications de solution de saponine n'ont eu aucun effet sur l'excitabilité cervicale. Dans aucun cas on n'a observé de modifications de la chronaxie primitive, même après la cinquième ou sixième application.

VII. — Action des saponines sur le sang.

Outre leur pouvoir toxique, s'exerçant sur les hématies, les saponines ont sur le sang une action assez importante.

Chaque fois qu'une destruction considérable d'éry-

thocytes sous l'influence d'un médicament s'accompagne de processus de régénération des globules rouges, on trouve des hématies nucléées. Il en est ainsi chez le lapin dès le lendemain de l'injection intra-veineuse de saponine, et ce phénomène persiste durant une semaine. Toujours chez le lapin, l'injection intra-veineuse soit de saponine, soit de sapotoxine diminue pendant plusieurs jours de 30 à 40 % le nombre des globules rouges dans le sang circulant.

L'injection intra-veineuse de saponine ou de sapotoxine amène chez le lapin une leucocytose intense due au début surtout à l'augmentation du nombre des polynucléaires pseudo-éosinophiles, mais ensuite à celui des lymphocytes. Cette leucocytose est parfois précédée et suivie de leucopenie.

A forte dose (1 mg par kg.) la senegine administrée par voie intra-veineuse au lapin augmente le nombre des globules blancs de 90 % au maximum ; cette hyperleucocytose est surtout manifeste le surlendemain de l'injection. L'hyperleucocytose provoquée par la saponine, la sapotoxine et les fortes doses de senegine n'est pas modifiée chez le lapin par extirpation de la rate.

In vitro la saponine à haute concentration (2 %) dissout les plaquettes du sang et provoque une disparition totale après 12 heures.

La cyclamine introduite en petite quantité dans le sang de divers animaux favorise la coagulation ; en grande quantité elle la ralentit. En l'absence de

globules rouges, la cyclamine produit le même effet sur le plasma filtré de cheval.

La Quillaya-saponine, par contre, n'a aucune influence sur le processus de coagulation. L'action retardante des fortes doses de saponine sur la coagulation du sang a été interprétée par Zah comme une influence de la saponine sur la thrombokinasé.

Selon Niederhoff (1922) l'addition au sang d'une petite quantité de solution de saponine à 1 ou 2 % empêcherait les réactions de floculations qui servent à démontrer l'existence d'anticorps antérogénétiques et Takenomata prétend que la saponine empêche la réaction de Wassermann.

VIII. — Saponines et cholestérol.

Il est actuellement démontré que *la formule des saponines s'apparentait à celle du cholestérol*, et en étudiant l'action des saponines sur les phénomènes de perméabilité, nous avons eu à maintes reprises l'occasion d'insister sur les rapports qui relient saponines et cholestérol. Nous nous contenterons donc ici de faire un rapide inventaire des faits qui n'entrent pas, à première vue tout au moins, dans le cadre précédent.

Les injections intra-veineuses de petites doses de saponine augmentent la teneur du sérum en cholestérol.

Déjà avant qu'il eût été possible de déterminer

cette quantité on avait supposé qu'il se produisait un accroissement de cette substance, car le sérum retardait l'hémolyse après injection de saponine. Selon Pohl (1901), après plusieurs injections sous-cutanées de 0,01 de saponine, de *Solanum hydrochloricum* le pouvoir anti-hémolytique du sérum était augmenté d'environ 10 fois. Plusieurs auteurs firent les mêmes constatations ; certains cependant ne retrouvèrent pas, après injection de saponine, une aussi forte résistance de l'hémolyse.

Hueck (1912) et Vacker (1913) ont réussi par injections de digitonine à des chats, à augmenter le pouvoir anti-hémolytique du sérum du simple au triple.

Dans d'autres conditions, il se produisait des effets contraires. Une dose de 0,0017 à 0,005 gr. de saponine Merk injectée à des chats, provoquait peu après l'injection une diminution de la résistance du sérum à l'hémolyse. Hueck et Vacker ont attribué ce fait à une diminution du cholestérol libre qui s'unissait en partie à la saponine.

Des doses faibles de saponines, injectées à intervalles réguliers, renforçaient du simple au double la résistance à l'hémolyse. Dans le même temps se produisait une augmentation des esters du cholestérol, dans la cortico-surrénale. En se basant sur ces expériences, Hueck prétend qu'il y aurait un parallélisme entre le taux de la cholestérolémie et le contenu de la cortico-surrénale en esters du cholestérol.

Lash (1924) expérimentant sur le lapin, a constaté

après injection de saponine, une augmentation de 200 % du cholestérol du sérum.

De nombreuses expériences ont été faites par Kofler et Susani (1925) avec le sel sodique de la saponine de *Primula*. Ces auteurs ont constaté que de petites doses espacées ne produisaient pas d'hypercholestérolémie. Mais, si ces mêmes doses étaient injectées à intervalles de temps très rapprochés, il s'en suivait une augmentation du cholestérol sanguin, suivie peu après d'une diminution. Les mêmes effets se retrouvaient après injections espacées de grandes quantités de saponine.

Quant aux doses mortelles, elles augmentaient considérablement la teneur du sérum en cholestérol (354 p. 100).

Les variations de la teneur en cholestérol du sérum sanguin paraissent être les même chez l'homme que chez les animaux. Une dose de 0,10 mg. de saponine par kg. est sans effet, tandis que, une dose de 0,30 mg. produit une augmentation de la quantité de cholestérol de 18 % ; et des doses de 0,16 à 0,24 mg. une hausse de 58 %. D'une façon générale, la phase d'hypercholestérolémie paraît être suivie d'une période d'hypo-cholestérolémie (Kollert et Grill, 1926).

Quant aux variations sous l'influence de la saponine, de la proportion d'esters du cholestérol contenus dans le sérum, on ne trouve guère d'indications à ce sujet. Il faut mentionner cependant les opinions de Vacker et Hueck (1913) en contradiction avec celles de Kollert, Kofler et Susani.

Pour les premiers, après injection de digitonine, chez le lapin, les quantités de cholestérol libre et d'esters de cholestérol augmentent. Pour les seconds, au contraire, à une diminution de cholestérol sanguin (consécutive à l'injection de saponine) correspondrait une augmentation des esters du cholestérol.

Selon Handowskeu et Trossel (1926) une grande partie du cholestérol s'ajoutant sous l'influence de la saponine à celle contenue normalement dans le sérum proviendrait de la musculature striée. Sous l'effet d'une intoxication chronique par la saponine, chez le lapin, on s'est aperçu que les muscles striés perdraient 30 % de leur cholestérol. Le foie perdrait également 10 % de sa teneur en cholestérol. Kohno a observé que durant la phase d'hyper-cholestérolémie, un passage accru de cholestérol se faisait à travers la bile.

En 1938, Cerf de Mauny a recherché si la saponine ne permettrait pas d'accroître la solubilité du cholestérol dans le sérum sanguin. Après avoir saturé un mélange de sérums sanguins avec du cholestérol, à la température de 22°, l'auteur a dissous en différents essais un certain nombre de saponines au taux de 1 %. Cette addition a permis de dissoudre une nouvelle quantité de cholestérol, variable avec la nature de la saponine employée.

SAPONINES	Index hémolytique	Accroissement de la solubilité en gr.
Noix de sapindus	1/2.500	0,61
Garon.	Néant	0,66
Gaïac.	Néant	0,17
Polygala de Virginie	1/7.000	1,29
Salsepareille	1/7.000	1,45
Bardane.	1/50	1,95
Quillaya	1/12.500	2,06
Dedecasulfonate de Na.	Néant	0,28

Il n'y a donc pas de proportionnalité entre l'index hémolytique des saponines et leur pouvoir d'augmenter la solubilité du cholestérol dans le sérum sanguin. On est amené à considérer que, lorsque le cholestérol se dissout en plus grande quantité dans le sérum, c'est qu'il forme en réalité avec la saponine un complexe qui peut être insoluble dans l'eau mais soluble dans le sérum sanguin. C'est la nature chimique même de la saponine qui régit cette réaction. Le dosage du cholestérol sanguin par la digitonine est basé sur la formation d'un tel complexe. Inversement un agent émulsif très employé, l'alcool laurique, sulfonate de Na par exemple, qui ne forme pas de composé d'addition avec le cholestérol n'accroît que très faiblement la solubilité du cholestérol dans le sérum.

L'on ne saurait terminer ce chapitre sans rappeler les expériences de E. Frey (1937) relatives *au rôle joué par les saponines dans le cycle menstruel* de la

souris. Il est possible d'inhiber de façon prolongée le cycle œstral de souris, par l'administration de digotine ou de gaïac-saponine. On observe habituellement une accentuation de l'œstrus au début des injections de saponine, puis de nouveau après suspension du traitement. Il ne s'agit pas d'une action directe de la saponine sur l'hormone folliculaire, car l'œstrus peut être provoqué aussi bien chez les souris infantiles que chez les souris castrées, si on injecte simultanément de la saponine et de l'hormone folliculaire.

Les deux phénomènes observés paraissant s'expliquer par *une modification du métabolisme* du cholestérol caractérisée par une augmentation initiale puis une diminution de la cholestérolémie.

IX. — Action sur la pression artérielle.

En ce qui concerne l'action des saponines sur la pression artérielle nous prendrons comme types d'expériences celles réalisées au laboratoire de physiologie de Clermont, par Dodel, Dastugue et M^{lle} Villedieu sur les saponines de Dumoria, de Saponaire et de Gaïac (1939).

Le *Dumoria Heckeli* A. Chev. (Sapotacées) est un grand arbre de la Côte d'Ivoire dans les graines duquel J. Fournier a isolé, en 1913, une saponine dont il a déterminé les caractères physico-chimiques ainsi que les pouvoirs hémolytiques et toxiques, mais dont

l'ensemble de l'action pharmacodynamique restait à établir. Nous avons pensé que cette étude entreprise comparativement avec celle des saponines de Saponaire et de Gaïac (Merck) pourrait présenter quelque intérêt.

La Saponine de *Dumoria* a été extraite des graines correspondantes par le procédé employé par J. Fournier⁽³⁾, traitement de la poudre desséchée par l'éther anhydre, au Sexhlet ; extraction de la saponine par épuisement du tourteau à l'alcool éthylique bouillant ; évaporation à basse température de la solution alcoolique ; épuisement de la gelée obtenue par l'éther acétique anhydre reprise du résidu par l'alcool absolu bouillant et évaporation sous le vide.

La saponine ainsi obtenue est ensuite purifiée dans une seconde série d'opérations ; traitement au noir animal, à l'éther acétique anhydre, dissolution dans l'alcool méthylique, et précipitation par l'éther anhydre en excès, dialyse et dessiccation.

On obtient de la sorte une poudre amorphe, blanche, à saveur acre et amère, qui irrite violemment les muqueuses et provoque l'éternuement. C'est une substance très soluble dans l'eau, l'alcool bouillant et l'acide acétique, insoluble dans l'éther, la benzine et le chloroforme. L'acide sulfurique concentré, la dissout en donnant une coloration jaune orangé, puis brun rouge, passant ensuite au violet. L'acide nitrique ne donne aucune coloration appréciable. Ses solutions aqueuses sont neutres au tournesol. Elles ne précipitent pas par l'eau de baryte ou l'acétate

neutre basique, et ne réduisent pas la liqueur de Fehling qu'après hydrolyse.

Par agitation avec l'eau, elle donne une mousse abondante et persistante. La tension superficielle de ces solutions aqueuses mesurées par la méthode stalagnométrique (J. Fournier) est de 6,19 (dynes-cm) pour les solutions 1/50°, 6,45 au 1/100°, 6,82 au 1/500°, 7,2 au 1/1.000°. L'action hémolytique est encore très sensible à 1 p. 75.000 sur les hématies de bœuf (J. Fournier) et nous-mêmes l'avons retrouvée également très nette à 1 p. 50.000 sur les hématies de pigeon.

I. — Recherches faites « in vivo ».

DÉTERMINATION DE LA DOSE TOXIQUE.

1° *Sur les poissons :*

En solution dans l'eau du robinet à la concentration de 1 p. 4.000 et à la température de 16°, la saponine de Saponaire produit la mort des vairons en 50 minutes et celle des cyprins en 120 minutes. Cette toxicité est favorisée par l'augmentation de la température et du pH. Nous rapprochons de ces résultats l'hypothèse d'Overton suivant laquelle la mort des têtards plongés dans une solution de saponine serait due, beaucoup moins à la toxicité propre de la saponine, qu'à sa propriété de rendre les tégu-

ments perméables aux sels, d'où perte du plasma ou électrolytes.

2° *Sur le cobaye :*

En solution dans le sérum physiologique et sous forme d'injection intra-péritonéale, une dose de 5 mg. de saponine de Dumoria par 100 gr. d'animal amène la mort en moins de 2 heures ; une dose de 7,5 mg. de saponine de Saponaire amène la mort en près de 4 heures, une dose de 60 mg. de saponine de Gaïac entraîne la mort en environ 24 heures.

3° *Sur le lapin :*

En solution dans le sérum physiologique et sous forme d'injection intra-veineuse, la dose minima mortelle de saponine de Dumoria est de 8 mg. par kg. d'animal. Dans les mêmes conditions, des doses de 17 mg. de saponine de Saponaire ou de 150 mg. de saponine de Gaïac ne sont pas mortelles.

ACTION SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE. — Les trois saponines étudiées ont une action très nettement hypotensive sur le lapin uréthanisé, la dose minima nécessaire pour obtenir après injection intra-veineuse une baisse de tension artérielle de 3 cm de Hg est par kg. d'animal, de 0,5 mg. pour la saponine de Dumoria, 5 mg. pour la saponine de Saponaire, 150 mg. pour la saponine de Gaïac. Sur le chien chloralisé et dans les mêmes conditions, il faut une dose double de saponine de Dumoria pour produire des effets identiques.

Après avoir bien établi que chez le chien une dose de 4 mg (par kg.) de saponine de Dumoria est suffisante pour produire un abaissement de tension de 8 cm. de Hg, nous avons constaté que cet effet était très atténué sur les chiens ayant subi au préalable, soit une double vagotomie, soit une injection intra-veineuse de sulfate d'atropine (2 mg. par kg). Ce retentissement sur la pression générale (carotidienne) devient même nul, quand sur un chien préparé suivant la technique de Nolf pour l'enregistrement de la pression périphérique, l'injection de saponine est faite dans le bout central d'une des artères fémorales ligaturées.

Enfin, sur le lapin, une injection intra-veineuse de sulfate d'ésérine à la dose de 0,1 mg. par kg. d'animal ne modifie pas de façon appréciable l'hypotension produite par 0,5 mg. de saponine de Dumoria.

SAPONINES ET ACÉTYLCHOLINE. — D'après certains auteurs, les effets hypotenseurs manifestés par un certain nombre de saponines seraient attribuables à des traces de choline ou d'esters de choline restant comme impuretés dans la saponine et trop faibles pour être décelées chimiquement. Nous avons tenu à nous mettre à l'abri d'une pareille cause d'erreur et par des essais effectués sur le muscle de sangsue énervé et ésériné, nous avons pu constater que 0,4 mg. de saponine de Dumoria ne renfermait pas d'acétylcholine, ou en tout cas, moins de 0,07 et que 5 mg. de saponine de Saponaire en renfermait également

moins de 0,05. Etant donné qu'il faut en moyenne 0,5 d'acétylcholine par kg. d'animal pour produire chez le chien une hypotension de 2 cm. de Hg (M^{lles} Lévy et Olszycka, 1926) ces résultats nous permettent de conclure de façon formelle que l'action hypotensive que nous rapportons avec les saponines de *Dumoria* et de *Saponaire* n'est pas due à des traces d'acétylcholine restant.

X. — Action sur les organes isolés.

Ici encore, nous nous rapporterons aux expériences faites par les mêmes auteurs sur les mêmes saponines.

« IMBIBITION DU MUSCLE STRIE ». — Des gastrocnémien de grenouille sont pesés toutes les heures après immersion dans des solutions de saponines faites à 1,5 ou 10 %, soit dans l'eau de ville, soit dans un certain nombre de milieux isotoniques (liquide de Ringer pour grenouilles, sérum glucosé, sérum physiologique). Les résultats ramenés à un poids initial de 100 ctg. sont résumés dans les tableaux suivants :

TABLEAU I

Solutions de saponine de Saponaire dans eau de ville

SOLUTIONS	0 h.	1 h.	3 h.	5 h.	7 h.
Eau distillée	100	164	179,5	175,5	169
Eau de ville	100	154,5	167	162,5	155
Eau de ville + saponine 1 %.....	100	115	119	118,5	113
Eau de ville + saponine 5 %.....	100	105	103,5	103,5	101
Eau de ville + saponine 10 %.....	100	98	97	94,5	91,5

TABLEAU II

Solutions de saponines de Saponaire dans le liquide de Ringer

SOLUTIONS	0 h.	1 h.	3 h.	5 h.	7 h.
Eau de ville (sol. témoin)	100	170	182,5	180	161
Liquide de Ringer	100	109,5	110,5	115	114
Liquide de Ringer + saponine 1 %.	100	105	105	105	102
Liquide de Ringer + saponine 5 %.	100	100,5	100	101	99
Liquide de Ringer + saponine 10 %.	100	94	94	93	95

TABLEAU III

Solutions de saponines de Saponaire dans sérum glucosé 40 p. 1.000

SOLUTIONS	0 h.	1 h.	3 h.	5 h.	7 h.
Eau de ville (sol. témoin)	100	145,5	156,5	151,5	144,5
Solution glucose 40 p. 1.000	100	109,5	112,5	117	114,5
Solution glucose + saponine 1 %..	100	104	106	106,5	105
Solution glucose + saponine 5 %..	100	97	101,5	98	98
Solution glucose + saponine 10 %..	100	93,5	92	91,5	91,5

TABLEAU IV

Solutions de saponines de Saponaire dans solution de chlorure de sodium à 7 p. 1.000

SOLUTIONS	0 h.	1 h.	3 h.	5 h.	7 h.
Eau de ville (sol. témoin)	100	149	167	164	158
Sol. Cl.Na 7 p. 1.000.....	100	107,5	113	113	115,5
Sol. Cl.Na + saponine 1 %.....	100	102,5	101	101	101
Sol. Cl.Na + saponine 5 %.....	100	102,5	101	100,5	101
Sol. Cl.Na + saponine 10 %.....	100	95,5	93	89,5	90,5

TABLEAU V

Solutions de saponines de Gaïac

SOLUTIONS	0 h.	1 h.	3 h.	5 h.	7 h.
Eau de ville (sol. témoin)	100	157	164,5	157	151,5
Eau de ville + saponine 1 %.....	100	123,5	127	121	117
Liq. de Ringer + saponine 1 %.....	100	109,5	114	117	114
Sér. glucosé + saponine 1 %.....	100	104	108	108,5	105,5
Sér. physiologique + saponine 1 %.	100	105	111,5	113,5	111

Les saponines de Saponaire et de Gaïac déterminent dans la plupart des cas, une diminution de l'imbibition, diminution qui atteint son maximum en ce qui concerne l'eau de ville et son minimum vis-à-vis du liquide de Ringer. C'est ainsi qu'en prenant pour base l'imbibition constatée à la troisième heure dans la solution témoin, on constate que la diminution d'imbibition provoquée par addition de 1 % de saponine de Saponaire est de 28 % dans l'eau de ville, 5 % dans le liquide de Ringer ; 5,5 % dans le sérum glucosé et 10,5 % dans le sérum physiologique. Nous groupons tous les résultats analogues dans les deux tableaux ci-après :

*Diminution du pourcentage d'imbibition
par l'addition de saponine*

TABLEAU VI

Solution de Saponine de saponaire	Eau de ville	Liquide Ringer	Sérum gluc.	Sérum physiol.
Sol. de saponine 1 %.....	— 28	— 5	— 5,5	— 10,5
Sol. de saponine 5 %.....	— 38	— 9,5	— 9,5	— 10,5
Sol. de saponine 10 %.....	— 42	— 14	— 18	— 17,5

TABLEAU VII

Solution de Saponine de Gaïac	Eau de ville	Liquide Ringer	Sérum gluc.	Sérum physiol.
Sol. de saponine 1 %.....	— 21	+ 3	+ 2	— 1,5

Cette diminution est moins accusée avec la saponine de Gaïac, cette dernière pouvant même produire

une légère augmentation d'imbibition. Ces phénomènes ne paraissent être en rapport simple, ni avec les modifications de la tension osmotique, ni avec celle du pH ou de la tension superficielle. Peut-être pourrait-on invoquer l'action des saponines sur les stérides ou les phosphatides cellulaires.

MUSCLE DE SANGSUE.

Après nous être assuré de l'absence d'acétylcholine dans les échantillons de saponines étudiées, nous avons constaté que la saponine de Dumoria à 1 p. 25.000, n'augmente pas la sensibilité du muscle de sangsue énervé mais non ésériné, à 50 d'acétylcholine. Sur une préparation énervée et ésérinée l'addition de saponine de Dumoria à 1 p. 50.000 ne diminue pas la sensibilité de la préparation à 0,5 d'acétylcholine.

CŒUR D'HELIX POMATIA. — A partir d'une concentration de 1 p. 10.000 la saponine de Dumoria produit sur le cœur d'Hélix isolé une élévation du tonus, avec diminution progressive de l'amplitude des contractions. La saponine de Saponaire à la dose de 5 p. 10.000 détermine des effets analogues. La saponine de Gaïac n'agit qu'à la concentration de 10 p. 10.000, et contrairement aux saponines précédentes produit une chute du tonus.

INTESTIO DE LAPIN. — A faible dose (0,3 p. 10.000) la saponine de Dumoria produit une chute du tonus,

et une diminution de l'amplitude des contractions. A dose plus forte (1,5 p. 10.000) élévation du tonus et également diminution de l'amplitude des contractions, effets qui sont abolis par l'addition préalable de sulfate d'atropine (1 p. 500.000).

La saponine de Saponaire (1 p. 10.000) produit des effets analogues à ceux de la saponine de Dumoria à 1,5 p. 10.000 et qui sont également empêchés par l'atropinisation préalable. De plus, une dilution de cette saponine à 1 p. 15.000 n'empêche pas l'effet inhibiteur du chlorydrate d'adrénaline à 1 p. 30.000.000.

Les effets de la saponine de Gaïac sont assez inconstants. Néanmoins, l'action la plus habituelle est, à partir de 1,5 p. 10.000, une chute du tonus qui n'est d'ailleurs pas modifiée par l'addition successive de doses beaucoup plus fortes de saponine (jusqu'à 1 p. 2.000).

Enfin, il va de soi que l'on s'était assuré en cours d'expériences, que ces effets de saponines sur les oarganes isolés n'étaient pas dus à de simples modifications de la réaction ionique de Ringer.

XI. — Saponines et immunisation.

J. Fournier (1913), en injectant, par voie intra-veineuse, la saponine de Dumoria à un lapin, a observé un phénomène intéressant qu'il décrit ainsi :

Un lapin de 2 kg. a reçu par injection intra-vei-

neuse 4 mg. de saponine, soit 2 mg. par kg., après une période d'abattement, l'animal mangeant peu et présentant de la dyspnée, le retour à la normale se fait au bout de deux à trois jours, précédé d'une diurèse abondante.

Cinq jours après la première injection, une dose double est injectée, soit 48 mg., on observe les mêmes symptômes. Une troisième injection est faite avec le même délai de cinq jours, avec une dose rapidement mortelle, soit 0,01cgr. par kg. L'animal présente de l'orthopée immédiate, quelques convulsions, de l'hématurie et le retour à la normale se fait sensiblement.

Sur un autre lapin de 2.500 gr., à intervalle de cinq jours, des doses successives de 2, 4, 10 et 15 mg. ont été injectées sans produire d'autres accidents que ceux cités plus haut.

Fournier pense qu'il s'agissait d'une immunisation, cette propriété rapprocherait étroitement les saponines des toxalbumines, car, ainsi que pour ces dernières substances, on peut, sans accidents graves, atteindre, par doses progressives, et même dépasser la dose minima mortelle chez les animaux.

D'autre part, selon plusieurs auteurs, dont Kofler, l'immunisation obtenue vis-à-vis des doses mortelles par injections répétées et progressives de saponine ne semble pas démontrée avec certitude.

Par contre, A. Lumière et Mme R.-H. Grange (1929) ont montré qu'il est possible de conférer à des cobayes un certain degré d'immunité contre les effets

hémolytiques de substances chimiquement définies telles que la saponine.

Cette immunité ne résulte pas d'un accroissement de la résistance des hématies à la suite de l'imprégnation préparante au moyen de ces composés, mais bien de l'acquisition, par le sérum, de propriétés antitoxiques et antihémolytiques que ces auteurs ont tout d'abord rapprochées de celles que l'on observe chez les animaux immunisés par les toxines microbiennes. Ces auteurs ont examiné jusqu'à quel point cette assimilation pouvait être justifiée et ont recherché si l'apparition des propriétés sériques dans le cas des substances hémolytiques considérées (saponines) exige les mêmes délais de deux à trois semaines que ceux nécessaires à l'élaboration des antitoxines. Leurs essais ont démontré qu'il n'en était rien et que quarante-huit heures après une première injection de produit hémolytique non protéique, l'animal était déjà immunisé contre deux doses mortelles : son sérum a acquis en même temps un pouvoir antihémolytique notable.

Une autre propriété différentielle qui distingue l'immunisation par les antigènes microbiens de celle conférée par les hémolytiques définis (saponine), réside dans ce fait que la première permet aux sujets traités de résister à des doses considérables de toxine, au point qu'ils sont parfois capables de tolérer plusieurs centaines de fois la dose mortelle, tandis que les animaux préparés au moyen de produits chimiques hémolytiques ne supportent que des quan-

tités de poison hémolysant beaucoup plus faibles, qui ne dépassent guère dix fois la dose léthale.

Les propriétés sériques sont également bien moins accusées dans le cas des animaux immunisés contre l'action des substances hémolytiques et ne sont pas comparables aux propriétés antitoxiques des sérums obtenus à l'aide des poisons microbiens. Le pouvoir antihémolytique du sérum est thermostable, il ne disparaît pas à la suite du chauffage à 58-60°. Enfin, il est un caractère profondément distinctif des sérums hémolytiques étudiés, ils ne sont pas rigoureusement spécifiques, contrairement à ce qui se passe dans l'immunisation par les antigènes protéiques.

C'est ainsi qu'un cobaye préparé par injections de saponine sera immunisé non seulement contre l'action de cette substance, mais aura acquis en même temps une égale résistance aux autres produits hémolysants : hexylrésorcine, nékal, etc... et inversement. Il en est de même du pouvoir antihémolytique du sérum qui s'exerce indistinctement de la même manière vis-à-vis des diverses substances hémolytiques, bien qu'il n'ait été obtenu que par l'injection d'une seule d'entre elles.

Ces considérations conduisent à penser que l'immunisation par les substances hémolytiques non protéiques, est fort différente de celle réalisée par les toxines, tant par le même mécanisme de sa production que par ses manifestations. Il n'est pas permis de tirer des expériences de A. Lumière et de Mme R.-H. Grange des déductions qui soient applicables

à l'étude de l'immunité engendrée par les matières protéïques antigéniques, telles que les toxines, car il s'agit là de phénomènes d'une autre nature.

Poursuivant leurs investigations sur les similitudes et les différences entre les propriétés des sérums anti-hémolytiques et celles des sérums antitoxiques, ces auteurs ont recherché si les substances hémolytiques chimiquement définies étaient capables d'engendrer des états anaphylactiques au même titre que les antigènes protéïques. Pour cela, ils ont injecté, dans le cœur des cobayes, 1/100^e et 1/200^e des doses nocives de ces substances (saponine, nékal, hexylrésorcine), puis, au bout de 15 à 25 jours, ils ont administré aux mêmes animaux ainsi préparés, par la voie intracardiaque, des doses para-mortelles d'emblée des mêmes hémolysants, sans déclencher des troubles plus marqués que ceux observés avec les mêmes doses chez des sujets non préalablement imprégnés.

Par conséquent, si les composés hémolytiques considérés jouissent bien d'un certain pouvoir antigénique, ils sont incapables de conférer l'état anaphylactique dans les conditions de ces expériences; ils ne diffèrent donc pas à ce point de vue des autres substances organiques non protéïques.

XII. — Action des saponines sur le système nerveux.

L. Cornil, Y. Poursines et E. Giraud-Costa (1938) ont entrepris l'étude des effets toxiques sur le sys-

lème nerveux de l'administration de saponine à l'animal.

Cette étude a visé plusieurs buts :

1° Voir si ce produit possède un pouvoir pathogène électivement neurotrope.

2° Se rendre compte si la saponine est à même de déterminer des lésions du système nerveux central à prédominance de myélolyse.

3° Ouvrir la voie à des essais de « vaccination chimique » contre certaines leuconévrites.

Ces auteurs ont essayé d'aborder par cette voie le problème neurologique infiniment complexe et aussi infiniment attrayant de la pathologie des gaines myéliniques des fibres nerveuses. Parmi les affections nerveuses les plus mal connues dans leur essence pathogénique se placent, en effet, les leuconévrites qui, par leur systématisation fasciculaire des lésions dégénératives (sclérose latérale amyotrophique, scléroses combinées de la moelle, maladie de Friedreich, etc...) ou par l'allure si personnelle des lésions (lyse de la gaine myélinique), respectant le cylindre axe, posent un certain nombre de questions encore loin d'être résolues.

L. Cornil, J. Poursines et E. Giraud-Costa ont expérimenté chez le chien et le cobaye et ont utilisé différentes voies d'introduction de la saponine : voie générale, voie intra-veineuse et voie intra-rachidienne.

1° VOIE GÉNÉRALE.

Chez le chien, on n'obtient par cette voie aucune manifestation nerveuse, précoce ou retardée.

Le cobaye est tué par une seule injection de 3 cm³ de saponine à 1 %. L'animal meurt après avoir présenté des phénomènes nerveux assez importants.

Si l'on pratique une injection moins forte, on a immédiatement des manifestations nerveuses et générales, mais l'animal survit. Ces injections peuvent être répétées à plusieurs reprises sans que la santé ne soit atteinte ni qu'un syndrome neurologique stable s'installe en dehors des phénomènes qui suivront immédiatement l'injection.

a) L'animal recevant une dose mortelle : quelques secondes après l'injection apparaissent des secousses brusques de la tête, sortes de mouvements de relèvements successifs, suivis d'abaissement lent. En même temps, il se produit une contracture tonique généralisée incurvant le tronc sur le plan ventral et plaçant les membres inférieurs en extension. L'animal reste ainsi figé quelques instants et sur le fond d'hypertonie se déclenchent des secousses cloniques brusques qui font sursauter l'animal et le déplacent même de quelques centimètres de hauteur.

Cette phase dure deux à trois minutes. Ensuite, il se produit de la dyspnée, l'animal abattu se met en boule, reste indifférent et demi-somnolent. Le lendemain matin, il est trouvé mort. Quelquefois, il résiste 36 heures.

L'examen du système nerveux ne révèle rien de bien spécial : de la congestion vasculaire banale avec de petites hémorragies péri-capillaires prédominant dans les noyaux gris centraux.

b) Animal recevant des doses non mortelles : la symptomatologie initiale est à peu près la même que celle décrite précédemment, à l'intensité près cependant, et même quelquefois rien ne se produit. Lorsque la crise d'hypertonie figée, coupée de détentes musculaires brusques, a eu lieu, une phase d'abattement survient, ensuite tout symptôme disparaît en 20 minutes au maximum. Quant à l'installation possible de syndrome neurologique, les auteurs n'en ont pas noté chez leurs animaux.

2° VOIE NERVEUSE TISSULAIRE.

L'administration en plein tissu cérébral ou dans les troncs nerveux périphériques ne détermine pas d'effets neurologiques appréciables. Les auteurs ont expérimenté la voie intra-cérébrale chez deux chiens qui ont reçu l'un sans anesthésie, l'autre avec anesthésie après trépanation, 1 cm³ d'une solution de saponine à 1 p. 300, injectée dans le lobe frontal.

Un chien qui avait déjà reçu plusieurs injections sous-cutanées intra-musculaires ou intra-carotidiennes et qui n'avait présenté aucun état pathologique, est trépané sous anesthésie et on a injecté dans l'encéphale 1 cm³ de solution à 1 p. 300. L'animal s'est réveillé normalement et aucune manifestation ner-

veuse immédiate n'a eu lieu. Il a été sacrifié trois jours plus tard.

Un autre animal non anesthésié a été trépané et a reçu 1 cm³ de solution de saponine à 1 p. 300 en plein cerveau. Aucun phénomène nerveux ici non plus n'a suivi.

L'animal s'est comporté comme un sujet normal. Le lendemain, même état; par la suite, il présente une suppuration sous-cutanée et meurt le huitième jour; un abcès corticoméningé existait en regard de la zone de trépanation communiquant avec l'abcès sous-cutané.

3° VOIE SOUS-ARACHNOIDIENNE.

Contrairement à ces divers modes d'administration qui, même avec la voie intra-cérébrale directe, ne déterminent aucun syndrome anatomo-clinique durable, l'utilisation de la voie sous-arachnoïdienne permet d'obtenir des effets nerveux à peu près constants.

Chez le chien anesthésié, il a été procédé à des injections soit par voie occipitale, soit par voie lombaire de quelques centimètres cubes de solution de saponine à 1 %. La dose optima paraît être de 1 cm³ pour un animal de 6 kgs. Après cette injection, il se produit presque toujours une syncope respiratoire pouvant être mortelle, nécessitant la respiration artificielle.

Ce phénomène est plus marqué et plus grave si l'injection est faite par voie occipitale.

Lors du réveil de l'animal, on constate l'existence de deux syndromes neurologiques conjugués.

a) Paraplégie flasque ou spasmodique plaçant les membres postérieurs en extension : réflexes vifs.

b) Syndromes neurologiques, hypertonie généralisée. Il est à remarquer, à propos de l'hypertonie musculaire, qu'elle est surtout déclenchée par les initiatives motrices de l'animal. Au repos, le tonus musculaire est normal.

Tel est le tableau neurologique précoce qui suit d'une façon quasi-instantanée l'injection de saponine dans le liquide céphalo-rachidien. Ensuite, plusieurs éventualités peuvent avoir lieu :

1° Ou bien les phénomènes apoplectiques s'accroissent et la mort survient en 12 à 24 heures (injection de saponine trop importante);

2° Ou bien les troubles cérébelleux disparaissent, ainsi que les phénomènes cérébraux. L'animal redevient normal, mais la paraplégie persiste.

Tels sont les effets physiologiques neurogènes en rapport avec l'administration de saponine sous-arachnoïdienne.

Leur interprétation mérite quelques commentaires. Tout d'abord, il semble, d'après l'analyse clinique des symptômes, que l'imprégnation du système nerveux soit d'emblée diffuse et énergique.

Cette imprégnation se manifeste plus nettement pour deux parties : la moelle basse d'une part et la région mésentencéphalique de l'autre.

Il apparaît que la saponine est capable de déterminer une lyse instantanée de la gaine myélinique des fibres nerveuses (comparable à l'hémolyse), mais à la condition formelle d'être injectée au sein même du liquide céphalo-rachidien. Il apparaît ainsi que la substance déposée dans le liquide céphalo-rachidien n'étant pas fixée sur des lipoïdes humoraux et tissulaires, reste libre et par l'intermédiaire des espaces lacunaires baignés par le liquide céphalo-rachidien, se trouve porté au contact immédiat des gaines myéliniques dont elles déterminent la destruction.

De cette étude expérimentale peuvent se déduire les données suivantes :

Par voie générale, on obtient, chez le cobaye, des effets neurogènes passagers qui, même répétés, ne retentissent pas sur la santé de l'animal.

Par voie cérébrale ou nerveuse périphérique chez le chien, on détermine des effets importants en rapport avec les lésions destructives à type myélolytique.

Cette détermination lésionnelle indique que la circulation de substances ventriculées par le liquide céphalo-rachidien peut se faire à direction axipète et venir directement impressionner les centres nerveux.

Cette dernière remarque est fondamentale en ce qui concerne la physiologie du liquide céphalo-rachidien et notamment de la voie sous-arachnoïdienne en clinique.

XIII. — Usages thérapeutiques des saponines.

A) USAGES PHARMACOLOGIQUES.

Les saponines entrent dans la préparation de certaines formes médicamenteuses. Leur pouvoir aphrogène, c'est-à-dire leur propriété de donner une mousse persistante, va de pair en effet avec leur pouvoir émulsif et les saponines sont utilisées pour préparer d'excellentes émulsions très stables et se rapprochant des émulsions naturelles. Débarrassées des sapotoxines, les saponines peuvent être utilisées pour préparer des émulsions destinées à l'usage interne (huile de ricin).

D'après Bourget et Chevalier (1905), c'est aux saponines que l'on s'adresse pour rendre mousseux les opiatés et les eaux dentifrices.

Les saponines entrent dans la composition de shampooings et lotions capillaires, dans les préparations destinées à lutter contre les insectes et les maladies cryptogamiques, etc...

B) USAGES THÉRAPEUTIQUES PROPREMENT DITS.

Comme agents médicamenteux, les saponines ont été beaucoup plus utilisées qu'elles ne le sont aujourd'hui.

La saponaire est encore mentionnée au Codex 1938 sous la forme de sirop de saponaire.

De même, la douce-amère, la salsepareille, le gaïac, autrefois vantés pour leurs vertus diurétiques et su-

dorifiques, ne sont que rarement prescrits de nos jours. Cela tient peut-être à ce que toutes ces drogues ne sont utilisées qu'à l'état sec. Or, les saponines sont altérées au cours de la dessiccation. Peut-être y aurait-il intérêt à stabiliser tous ces végétaux selon la technique utilisée par Perrot et Gorès, et à préparer des alcoolatures stabilisées de douce-amère, de saponaire, comme l'on prépare une alcoolature stabilisée de marron d'Inde, autre plante à saponine. Cependant, ces drogues n'ont guère de propriétés diaphorétiques si elles ne sont administrées en tisane chaude. Aussi, la plupart des auteurs pensent que la sudation est due en réalité surtout à l'eau chaude et peut-être aussi en partie à la conséquence de l'état nauséeux provoqué par les saponines.

Il ne faut jamais perdre de vue, lorsqu'on étudie une plante à saponine, la présence toujours possible, sinon probable, de saponines neutres toxiques par leurs propriétés hémolytiques et il convient de s'en débarrasser par la méthode au plomb ou à la baryte.

Prises par la bouche, les saponines provoquent des vomissements et de l'entérite; la mort peut survenir par collapsus. Mais les saponines sont, en général, ou bien difficilement résorbées par la muqueuse intestinale intacte, ou bien transformées par les sucs digestifs alcalins en composés non nocifs pour l'organisme; leurs effets toxiques ne se montrent qu'en solution très concentrée. D'ordinaire, tout se borne à une irritation plus ou moins violente des muqueuses.

Pourtant, le Cithagoside, sapotoxine d'*Agrostemma githago*. (Caryphylarrées) est facilement absorbé par la muqueuse intestinale et peut occasionner une intoxication grave quand on l'administre à un animal par voie buccale.

Les saponines sont des expectorants. Prises par la voie buccale, elles accroissent déjà à doses modérées le flux du mucus bronchique. On a attribué cette action à l'élimination d'une partie des saponines par la muqueuse bronchique, mais il s'agirait en réalité d'une irritation réflexe à point de départ stomacal.

Après injection sous-cutanée ou intra-veineuse, les saponines amènent des vomissements, probablement par suite de leur élimination par le tube digestif. De plus, il se produit une inflammation très violente de l'estomac et de l'intestin. Le tableau symptomatique ressemble entièrement à celui de la dysenterie : les selles sont abondantes, fluides ou riziformes et sanglantes.

Quand la quantité de saponine injectée est considérable, on observe, à l'autopsie, du gonflement, de la rougeur, et parfois même de la nécrose de la paroi intestinale. Du sang extravasé se trouve dans la lumière de l'intestin, les glandes mésentériques, l'endocarde. Souvent, il existe un certain degré de néphrite.

L'introduction d'une grande quantité de saponine directement dans la circulation peut provoquer des

convulsions et la mort par paralysie respiratoire au bout de quelques minutes.

Elimination.

Les saponines introduites par voie parentérale dans l'organisme ou résorbées par la paroi intestinale s'éliminent par l'intestin et par les reins amenant une irritation parfois très violente de ces organes.

C) UTILISATION DES SAPONINES COMME ADJUVANTS OU MODIFICATEURS DE L'ABSORPTION « PER OS » D'AUTRES AGENTS MÉDICAMENTAUX.

Les saponines peuvent encore agir comme adjuvants ou modificateurs de l'absorption *per os* d'autres agents médicamenteux.

Nous avons signalé les travaux de Kofler, Fischer, Lash, Bruge, Anneau et Hergloz (1927), qui, ayant étudié toute une série de corps : curare, glucose, strychnine, morphine, cocaïne, etc..., trouvent pour ces substances qu'il y a non seulement accélération de la résorption par la saponine, mais également potentialisation de leurs effets.

Ruyssen a insisté au XII^e Congrès international de pharmacie de Bruxelles (1935) sur le pouvoir qu'ont les saponines d'augmenter la perméabilité des membranes. Il est donc permis de songer à utiliser les saponines pour favoriser l'absorption de certains médicaments par le tube digestif. Sans doute, cette voie n'est encore qu'ébauchée, mais elle paraît susceptible de fournir des résultats intéressants dans l'avenir.

CONCLUSIONS

Nous avons essayé, dans ce travail, de dresser un tableau d'ensemble où l'on puisse retrouver les grandes lignes de ce que nous savons à l'heure actuelle sur les saponines.

Les saponines jouissent par elles-mêmes de propriétés très intéressantes. C'est ainsi, et nous y avons insisté, que l'action hypotensive manifestée par plusieurs d'entre elles, n'est pas due, contrairement à l'opinion de la plupart des auteurs, à des traces d'esters de Choline; c'est là un fait qu'ont bien établies les expériences récentes de Dodet-Dastergue et Mlle Villedieu. D'autre part, et surtout, il est possible d'agir par administration de saponine, sur le net abolisme du cholestérol et, par là, semble-t-il, sur le net abolisme des hormones génitales elles-mêmes.

Mais ce qui paraît peut-être le plus intéressant dans l'étude pharmacodynamique des saponines, c'est moins leur action physiologique propre que la propriété qu'elles ont à un si haut degré d'influencer les phénomènes de perméabilité cellulaire et de potentialiser l'activité d'un grand nombre de drogues, rendant, par exemple, l'insuline active par voie buccale. A ce moment, les caractéristiques propres des sapo-

nines ne deviennent dignes d'attention que dans la mesure où on doit les connaître, pour ne pas mettre obstacle à leur pouvoir potentialisateur.

Cette influence des saponines sur les phénomènes de perméabilité paraît d'ailleurs étroitement liée, au moins en partie, à leur tensioactivité et leur affinité pour les phosphatides cellulaires.

Si nous considérons le fait que les saponines sont très répandues chez les végétaux, que leurs caractères physiques et cliniques ne sont pas encore connus avec toute la précision désirable et que cependant leur influence sur tant de phénomènes de perméabilité et d'absorption soit déjà manifeste, on voit tout le parti qui pourra être tiré ultérieurement de la poursuite de ces expériences.

Il s'agit là d'un vaste champ de recherches encore insuffisamment exploré et qui est susceptible d'intéresser tant le physiologiste par les problèmes théoriques qu'il soulève que le thérapeute par les nombreuses applications pratiques qu'il permet d'entrevoir.

Vu :

LE DOYEN :
TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

I

Travaux du Laboratoire de Physiologie de Clermont-Ferrand sur les saponines.

1. DODEL (P.), DASTUGUE (G.) et Mlle VILLEDIEU. — Etude physiologique de quelques saponines. *Clermont Médical*, 1938, 50, p. 17.
2. DODEL (P.), DASTUGUE (G.) et Mlle VILLEDIEU. — Etude pharmacodynamique de la saponine de *Dumoria* et de quelques autres saponines *in vivo*. *C. R. Soc. Biologie*, 1939 (sous presse).
3. DODEL (P.), DASTUGUE (G.) et Mlle VILLEDIEU. — Etude pharmacodynamique de la saponine de *Dumoria* et de quelques autres saponines sur les organes isolés. *C. R. Soc. Biologie*, 1939 (sous presse).
4. DODEL (P.), DASTUGUE (G.) et Mlle VILLEDIEU. — Contribution à l'étude pharmacodynamique de quelques saponines. *Bull. Sc. Pharmacol.*, 1939 (sous presse) et *Clermont Médical*, 1939, 63, p. 11.
5. DASTUGUE (G.) et Mlle VILLEDIEU. — Saponines et perméabilité cellulaire. *Bull. Doc. Ph.*, 1939 (sous presse).
6. VILLEDIEU (Mlle). — Contribution expérimentale à l'étude physiologique des Saponines et notamment la saponine de *Dumoria-Heckeli* (Sapotacées). *Thèse doctorat pharmacie*, Toulouse, 12 juillet 1939.

II

Bibliographie générale.

1. ANANIADES & MATTHAIKI. — Action de la saponine sur la vitalité du bacille tuberculeux et sur l'évolution de la tuberculose expérimentale du cobaye. *C. R. Soc. biol.*, 1937, 126, p. 415.
2. ANNEAU (E.) & HERGLOZ (J.). — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1927, 127, p. 93.
3. — Accélération de la résorption et potentialisation de l'action des alcaloïdes et des sels par la saponine. *Bull. Sc. Pharm.*, 1928, 35, p. 638.
4. ARMSTRONG. — The simple carbohydrates and the glucosides, 1919.
5. ASTRUC (A.) & GIROUX (J.). — Les saponines en pharmacie. *Bull. Sc. Phar.*, 1936, 43, p. 648.
6. BALANSARD (J.). — Sur quelques labiées. *Bull. Sc. phar.*, 1936, 43, p. 148.
7. BALOZET (L.). — Action de certains agents chimiques : éther, chloroforme, fluorure de Na, saponine sur le virus de l'anémie infectieuse. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 119, p. 162.
8. BEREZELLER (L.). — *Biochem Zeitschr.*, 1914, 66, p. 223.
9. BERGSTEINSSON (I.) & NOLLER (C.). — *J. Am. chem. soc.*, 1934, 56, p. 1403.
10. BERTHIER (M^{lle}). — Action des électrolytes sur la tension superficielle des solutions de saponine. *C. R. Ac. Sc.*, 1938, 206, p. 1760.
11. BOAS. — Recherches sur la participation des lipéides dans les échanges de substances des cellules végétales. *Bioch. Zeitsh.*, 1921.

12. BODANSKY (M.). — L'effet de la concentration en ion hydrogène sur l'hémolyse par la saponine. *Bull. Sc. pharm.*, 1930, 37, p. 329.
13. BOURCET & CHEVALIER. — *Bull. Sc. Pharm.*, 1905, 11, p. 262.
14. BRANDL. — *Arch. exp. Path. pharm.*, 1906, 54, p. 262, et 1908, 59, p. 245.
15. BRANDRUP (W.). — *Pharm. Zentralh.*, 1934, 75, p. 129.
16. BRET (G.). — *Biol. ex. Soc. Chim. Ind.*, 1930, p. 130.
17. BROTHIER. — Etude expérimentale et clinique sur la toxicité des savons de soude. *Thèse doct. méd.*, Paris, 1909.
18. BURREL (R.-C.) & WALTER (E.-D.). — Une saponine extraite de la fève de soja. *Bull. Sc. pharm.*, 1936, 43, p. 319.
19. BUSQUET (H.). — Effet inhibiteur de la pilocarpine sur l'intestin imprégné par le Marron d'Inde. *C. R. Soc. biol.*, 1935, 118, p. 234.
20. BUSSY. — *Journ. Pharm.*, 1833, 19, p. 1.
21. CASPARIS (P.) & FÉVRIER (Ch.). — Sur la saponine de l'Herba orthosiphonis. *Journ. de pharm.*, 1934, 20, p. 173.
22. CERF DE MAUNY (H.). — Etude *in vitro* de la solubilité de la cholestérine dans le sérum sanguin saponiné. *C. R. Soc. biol.*, 1938, 127, p. 272.
23. CHERNOFF. — *J. Biol. Chem. Ann.*, 1917, 28, p. 437.
24. CHEVALIER & GIROUX. — *C. R. Soc. Biol.*, 1910, 68, p. 304.
25. COMBES (R.). — Etude botanique des plantes à saponine. *Man. Ecole Pharm.*, Paris, 1906.

26. CORNIL (L.), POURSIDES (Y.) & GIRAUD-COSTA (E.).
— Sur les effets nerveux de l'administration
de saponine à l'animal. *Arch. de méd. gén.
et colon.*, 1938, 4, p. 121.
27. CURASSON (J.). — La vaccination contre la peste
bovine à l'aide d'un mélange virus saponine.
Bull. Soc. Path. exot., 1935, 28, 10, 912, 914.
28. DASTUGUE (G.). — A propos du dosage biologique
de l'acétylcholine dans le sang. *Bull. Doct.
en pharm.*, n° 4, juillet-août 1938.
29. DJURICIC (I.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1929, 100, p. 1222.
30. DODEL (P.) & DASTUGUE (G.). — Eaux minérales
et perméabilité cellulaire. *Rapport préparé
par le 18^e Congrès international d'Hydro-
logie*, Strasbourg, octobre 1939 (manuscrit).
31. DOSTAL (H.). — Frankfurter. *Zeitschr. J. Patho-
logie*, 1916, 19, p. 198.
32. FABRIS (A.). — Saponis effets upon uticulo-endo-
thelial system. *Hematologica*, 1927, 8, p. 107.
33. FIEGER. — *Bioch. Zeit.*, 1918, 86, p. 243.
34. FISHER (R.) & SCHROPP (H.). — La répartition des
saponines dans la digitale. *Arch. der Pharm.*,
1931, p. 157-164.
35. FLÜCKIGER. — *Arch. Pharm.*, 1877, 210, p. 545.
36. FOURNIER (J.). — Etude pharmacologique des grai-
nes de *Dumoria Heckeli* A. Chev. et du *Bail-
lonella Toxisperma* Pierre. *Thèse Doct. Méd.*
Montpellier, 1913.
37. FREY (E.). — L'influence de la saponine sur la
calcification obtenue par le vigarol et sur le
cycle sexuel. *Münchener Medizinische Wo-
chenschrift*, 1937, 84, p. 1009.

38. FROMMEL (E.). — Saponines et digitale. L'influence des saponines sur le pouvoir de diffusion et de fixation de la digitoxine et de la digitaligénine au travers et dans une membrane vivante. *Arch. int. Pharm. et Ther.*, 1928, 35, p. 46-62.
39. FROUIN (A.). — *Bull. Sc. Pharm.*, 1911, 18, p. 697.
40. GALEA & TZARTZAKIS. — Essais d'immunisation anti-aphteuse du cobaye à l'aide d'un virus, 1932, 109, p. 21.
41. GELLHORN (E.) & RÉGNIER (J.). — La perméabilité en physiologie et en pathologie générale. *Vol. Masson et C^{ie}, éditeurs*, 1936.
42. HANDOVSKY (H.) & TROSSEL. — *Arch. j. exper. Pathol. u. Pharmacol.*, 1926, 117, p. 347.
43. HEDON (E.). — *Arch. int. de Pharmacodyn. et de Ther.*, 1901, 8, pp. 381-407.
44. — *Arch. int. de Pharmacodyn. et de Ther.*, 1901, 9, pp. 393-406.
45. HOEKSTRA (R.-A.). — Fonction de la saponine dans les préparations galéniques du « Digitalis purpurea ». *Arch. J. exp. Path. u. Pharm.*, 1931, 163, p. 46-65.
46. JACOBS & SIMPSON. — *Journal of biol. chem.*, 1934, 105, p. 501.
47. — *Journal of biol.*, 1935, 109, p. 573.
48. JURS (P.) & NOLLER (C.). — *J. Am. chem. Soc.*, 1936, 58, p. 1251 ; *C. I.*, 1937, 37, p. 1137.
49. KARSEMARK (K.-I.). — Démonstration of saponin in growths on microhemolytic culture media by means of blood gelatin. *Svensk. farm. tidskr.*, 1932, 36, p. 277-283.
50. KOBERT. — *Unna Festcheift*, 1910, 1, p. 161.

51. KOBERT. — *Briochem. Handlex. Herausg. v. Abderhalden*, 1912, Bd 7, S. 146.
52. KOFLER (L.). — *Die Saponine*, Wien, 1927.
53. KOFLER (L.) & FISHER. — Action de la saponine sur l'absorption du curare. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1926, 116, p. 35-38.
54. — La narcose par le magnésium déterminée par l'administration de sulfate de magnésie et de saponine. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1928, 130, p. 319-322.
55. KOFLER & LAZAR. — Influence de la concentration en ions H sur l'hémolyse par la saponine. *Bull. Sc. pharm.*, 1928, 35, p. 550.
56. KOFLER & STEIDL. — Sur l'existence et la distribution des saponines dans les drogues végétales. *Jour. pharm.*, 1933, 18, p. 75.
57. KOLLERT (V.) & REZEK (P.). — Saponin pathological changes from experimental poisoning in rabbit. *Wachow's archiv. f. path. anat.*, 1926, 262, p. 838.
58. KROEBER. — Sur la répartition des saponines chez les végétaux à divers stades du développement. *Heil. u. Gew. Pflanz.*, 1929, 12, p. 131.
59. KRUSKAL. — *Jahr. ch.*, 1891, p. 2187.
60. LABES (R.) et SCHLENKERT (T.). — Permeability of membranes and tissue components to saponin. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol.*, 1932, 166, pp. 186-204.
61. LASCH (F.) et BRUGEL (S.). — *Arch. exp. path. pharm.*, 1926, E. 116, p. 7. *B. S. P.*, 1928, 33, p. 74.
62. LAVERGNE (DE) et KISSEL (P.). — Hémolyse par les glucosides (saponine et solanine) et cholestérolégénèse. Etude in vivo. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 120, p. 149.

63. — Hémolyse par la saponine et cholestérol-génèse. Etude in vitro. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 118, p. 1553.
64. LEUPIN (M. K.). — Découverte d'une saponine dans les fleurs de tilleul. *Journ. de Pharm.*, 1934, 20, p. 173.
65. LEUPIN (K.). — *Pharm. Acta. Helv.*, 1935, 10, p. 22.
66. — Terpines volatils comme produits d'hydrolyse acide des saponines. *Bull. Sc. pharm.*, 1936, 43, p. 325.
67. LEVIN (B.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 198, p. 1812.
68. LEVIN et MAGAT. — L'influence des lécithines sur l'action cytolysante des saponines. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 115, p. 142.
69. — Inhibition de l'action cytolysante des saponines par la lécithine; influence de l'oxygène sur la toxicité des sapolécithines. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 115, p. 1491.
70. — Influence de la lécithine en solution colloïdale sur l'action hémolysante des saponines. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 115, p. 1619.
71. LEVIN (B. S.). — Inhibition de l'action hémolysante d'une ovolécithine par la saponine. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, 121, p. 535.
72. — Contribution à l'étude de l'action hémolysante d'un complexe saponine-phytolécithine. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, 121, p. 833.
73. — Contribution à l'étude de l'action hémolysante d'un complexe saponine-ovolécithine. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, 121, p. 1093.
74. — Augmentation du pouvoir hémolysant de la lécithine par la saponine; esquisse d'une réaction permettant de déceler de très petites quantités d'un facteur lytique (saponine). *C. R. Soc. Biol.*, 1936, 121, p. 1181.

75. LÉVY (Jeanne). — Action des saponines et des sels minéraux de la macération sur les six constituants actifs de la digitale. *Bull. Sc. Pharm.*, 1929, 36, p. 40.
76. LÉVY (Jeanne) et OLSZYCKA (Laïa). — Technique de dosage biologique de l'acétylcholine. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1936, 18, p. 490.
77. LUFT (G.). — *Mon. für Ch.*, 1926, 47, p. 259.
78. LUMIÈRE (A.) et RÉTIF (E.). — Hémolyse et tension superficielle. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, 98, p. 984.
79. LUMIÈRE (A.) et GRANGE (Mme R. H.). — Sur les propriétés du sérum des animaux traités par certaines substances hémolytiques non protéiques. *C. R. Soc. Biol.*, année 1929, 101, p. 1149.
80. — Tentative infructueuse d'anaphylaxie au moyen de substances hémolytiques non protéiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, 102, p. 444.
81. MARCERON (L.) et CERF DE MAUNY (H.). — Etude in vitro du pouvoir hémolytique de quelques saponines et de leur action sur la viscosité du sérum sanguin. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, 125, p. 349.
82. MASSON. — *Thèse Doct. Pharm.*, 1910.
83. MAY (A.). — *Arch. Pharm.*, 1906, 244, p. 25.
84. MERCIER (F.) et BALANSARD (J.). — Sur les constituants de l'*Hamamelis virginica*. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, 121, p. 671.
85. MITCHELL. — Une réaction colorée de la saponine avec les nitrates. *Analyst.*, 1926.
86. MOGINICKI (R.). — L'action cumulative des ions sur la durée de l'hémolyse provoquée par l'uréthane ou la saponine. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, 108, p. 597.

87. MOLLARET (P.) et SIMONS (H.). — Sensibilité de spirochaeta ictero-hemorragiæ à la saponine. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 128, p. 1002.
88. NECHKOVITCH (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1925, 93, p. 651.
89. — *C. R. Soc. Biol.*, 1926, 94, p. 683.
90. OBERHARD et SERAFIMON. — *Arch. Sc. Biol.*, t. 84, p. 101.
91. OVERTON (E.). — *Lund. Universitets Arsskrift*. N. F. Abt., 1913, 2,9-11.
92. PETSCHACHER (L.) et FELDER (P.). — Explanation of mechanism involved in increased absorption of various substances by intestine following administration. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol.*, 1928, 134, pp. 212-217.
93. PONDER (E.) et RHOADS (C. P.). — Diminution de résistance des hématies aux lysines (saponines et sels biliaires) au cours de l'anémie pernicieuse. *Proc. Soc. Expér. Biol.*, 38, 4, 440-453, mai 1938.
94. POWER et SALVAY. — *J. Chem. Soc. Lond.*, 1914, t. 105, p. 201.
95. PRELOG (V.). — Sur l'acide oléanolique. Sapogénine de la betterave à sucre. *Journ. Pharm.*, 1935, 21, p. 562.
96. RAMBOUSEK. — *Zeits. f. Exper. Pathol. u. Ther.*, 1910, 7, pp. 686-692.
97. RAO. — *Biochem Zeits.*, 1933, 262, p. 332.
98. RATHERY (F.), DEROT (M.) et TRAVERSE (P. M. DE). — Sur l'hypoglycémie consécutive à l'absorption digestive de l'insuline. *Acad. Sc.*, 30 janvier 1939.
99. RAYBAUT (M.). — Contribution à l'étude pharmacologique des salsepareilles. *Thèse Doct. Pharm.*, Marseille, 1938.

100. REHORST (K.). — *B. S. C.*, 1929, 46, p. 1529.
101. RICHOU (R.) et THIBAUT (P.). — Augmentation de la production de l'antitoxine tétanique chez le cobaye par addition à l'anatoxine spécifique de quantités variables de saponine. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, 121, p. 748.
102. RIZZOLO (A.). — Effet de la saponine et de la strophanthine sur l'excitabilité de l'écorce cérébrale. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, 98, p. 939.
103. ROBERG (Max). — Sur la présence et la répartition des saponines dans les drogues herbacées. *Arch. der. Pharm.*, 1937, 275, pp. 84-103.
104. ROCHLEDER. — *Jahr. ch.*, 1867, p. 748.
105. ROSENTHALER. — *Ber. d. Dtsch. Pharmazeut. Ges.*, 1912, 22, p. 267.
106. RUZIKA (L.) et VAN VEEN (A.). — *B. S. C.*, 1930, 48, p. 431.
107. SANCTIS-MONALDI. — Recherches sur l'action pré-munisante des bacilles tuberculeux saponinés. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, 110, p. 792.
108. — Résistance à l'injection tuberculeuse des cobayes traités par des bacilles saponinés. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, 110, p. 874.
109. SCHULZ. — *Arbuten. Pharm. Inst. Dorpat.*, 1896, 14, p. 110.
110. SCOTT et GLAISTER. — The action of saponine on antitoxin. *Journ. of Biol. Chem.*, 1929, 84, p. 475.
111. SIEBURG. — Die saponine. *Handbuch der biol. Arbeit, Abderhalden*, 1921, Abt. 1. Teil. 10.
112. SIEBURG and BACHMANN. — Sur l'influence exercée sur l'activité physiologique et sur la faculté de mousser de quelques saponines, par le traitement par un alcali ou par le brome. *Biochem. Zeitschr.*, 1921.

113. SOLACOLU et WELLES. — Mise en évidence des saponines dans les graines de quelques graminées. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 112, p. 1007.
114. — *Bull. Soc. Chim.*, 1934, p. 433.
115. — La variation des saponines pendant la germination et le développement des plantules et des plantes chez quelques espèces de graminées. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 120, p. 662.
116. — Sur la diffusion des saponosides dans le règne végétal. *Journ. Pharm.*, 1935, 22, p. 35.
117. STOHLMAN (E. F.) et SMITH (M. I.). — Experimental saponin anemia in albino rat. *Pub. Health*, 1934, 49, pp. 751-753.
118. STÜLZ. — *Lieb. An.*, 1883, 218, p. 231.
119. VAN DER HAAR (A.). — *B. S. C.*, 1927, 42, p. 1076.
120. — *B. S. C.*, 1929, 46, p. 832.
121. — *B. S. C.*, 1930, 48, p. 112.
122. VAN OS (M. D.). — Acides biliaires, stérines, saponines neutres, poisons cardiaques, hormones et vitamines et leurs liens de parenté chimique. *Journ. Pharm. et Chim.*, 28, N^{os} 3 et 4, p. 115.
123. VELU (H.) et ZOTTNER. — Saponine, extrait testiculaire et diffusion du virus claveleux. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 113, p. 571.
124. WACKER (L.) et HUECK (W.). — *Arch. f. exper. Pathol. u. pharmakol.*, 1913, 74, p. 416.
125. WASICKY (R.). — *Pharmaz. Post.*, 1913, 46, p. 989.
126. WASTL (H.). — *Biochem-Zeitschr.*, 1924, 146, p. 376.
127. WATTIEZ (N.) et STERNON (F.). — *Eléments de chimie végétale*, 1 vol., Masson, édit., 1935.

128. WEDEKIND (E.). — *Z. Physiol. ch.*, 1926, 155, p. 122.
129. WEDEYIND (E.) et SCHICKE (W.). — Sur la githa-
génine de l'acide githanique. *Z. Physiol. ch.*,
1929, 182, p. 72.
130. WEIL. — *Arch. Pharm.*, 1901, 239, p. 363.
131. WINDAUS (A.), HAMPE (F.) et RABE (H.). — Sur la
sapogénine de l'acide quillajique. *Journ.*
Pharm. et Chimie, 1928, 8, p. 417.
132. WINTERSTEIN et BLAU. — *Zeit. Physiol. Chem.*,
1911, t. 75, p. 410.
133. WOODWARD (H. E.) et ALSBERG (C. L.). — *Journ.*
of. Pharm. and. exp. therap., 1920, 16, p. 237.
134. ZUNZ (E.). — *Eléments de pharmacodynamie spé-*
ciale, 2 vol., Masson et C^{ie}, édit., 1932.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.	9
ETUDE PHYSIQUE DES SAPONINES	11
Solubilité	11
Dialyse	12
Tensio-activité	14
ETUDE CHIMIQUE DES SAPONINES	21
Constitution	21
Caractérisation	22
Dosage	23
ETUDE PHARMACODYNAMIQUE ET THÉRAPEUTIQUE DES SAPONINES.	33
I. Action sur les levures	33
II. Enzymes et Saponines	34
III. Action sur les bactéries	36
IV. Action sur les têtards	38
V. Action sur les poissons	40
VI. Action sur la perméabilité cellulaire	42
a) Cellules isolées	43
b) Organes isolés	52
c) Organes « in situ »	55

VII. Action sur le sang	58
VIII. Action sur le taux de cholestérolémie	60
IX. Action sur la pression artérielle.....	65
X. Action sur les organes isolés	70
XI. Saponine et immunisation	74
XII. Action sur le système nerveux	78
XIII. Usages thérapeutiques des Saponines	85
CONCLUSIONS	89
BIBLIOGRAPHIE	91

